

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. H. Kewitz

Die Häufigkeit einer erblichen Isoenzym- Defizienz im Cytochrom-P-450-System bei Patienten mit Magenkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marion Korge
aus
Berlin

1985

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. H. Kewitz

Die Häufigkeit einer erblichen Isoenzym-Defizienz
im Cytochrom-P-450-System bei Patienten mit Magenkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

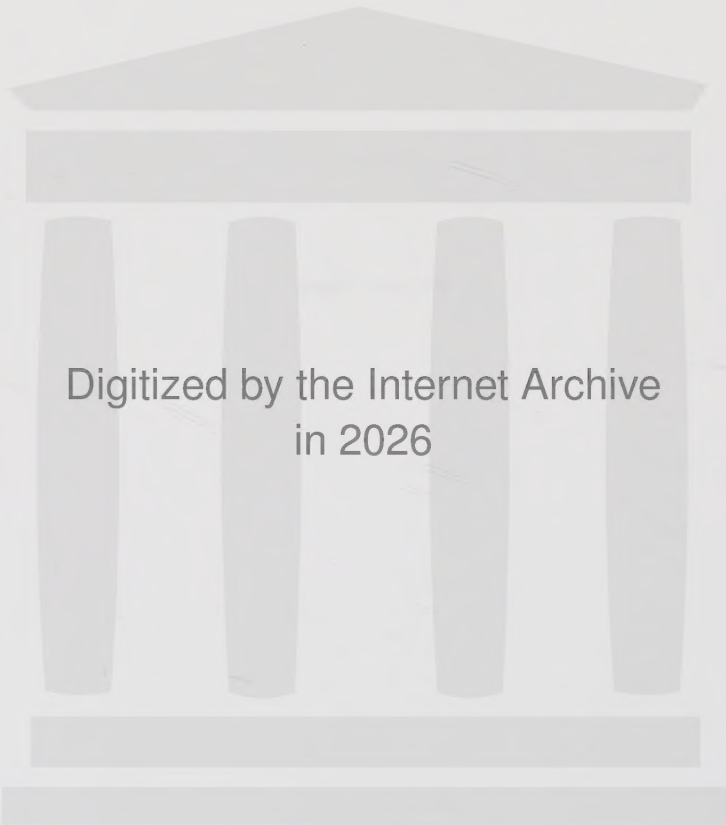
vorgelegt von
Marion Korge
aus
Berlin

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. I. Roots

Körreferent: Prof. Dr. med. K. Sperling

Promoviert am: 2. Oktober 1985

Meiner Mama



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0010

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie des Magenkarzinoms	1
1.1.1. Pathologisch-anatomische Haupttypen	1
1.1.2. Geographische Verteilung, Geschlechtsver- hältnis und Altersabhängigkeit	2
1.1.3. Genetische Disposition	3
1.1.4. Krebsrisikoerkrankungen des Magens	4
1.1.5. Nahrungs- und Genußmittel	4
1.2. Die Rolle der chemischen Karzinogenese	6
1.3. Der genetische Polymorphismus der Debriso- quin-Hydroxylierung	7
1.4. Fragestellung	11
2. MATERIAL UND METHODE	13
2.1. Auswahl des Patientenkollektivs	13
2.2. Vorgehensweise bei der Testdurchführung	15
2.3. Nachweis von Debrisoquin und 4-OH-Debriso- quin	18
2.3.1. Reagentien	18
2.3.2. Derivatisierung und Extraktion	18
2.3.3. Gaschromatographische Trennung und Detek- tion	19
2.3.4. Eichreihe und mathematische Auswertung	20
2.4. Statistische Methoden	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. Allgemeine Beschreibung des Patienten- Kollektivs	23
3.1.1. Alter, Geschlecht und Histologie	23
3.1.2. Tumorlokalisation und histologische Diffe- renzierung	24
3.1.3. Blutgruppenverteilung und histologische Differenzierung	24
3.1.4. Maligne Vorerkrankungen	25

3.2.	Ergebnisse der Bestimmung des Metabolisierungsquotienten (MR)	26
3.2.1.	Hydroxylierer-Phänotyp bei 100 Patienten mit Magenkarzinom	26
3.2.2.	Verteilung des Metabolisierungsquotienten	27
3.2.3.	Einfluß von Tabak- und Alkoholkonsum auf das Magenkarzinom und den Metabolisierungsquotienten (MR)	32
3.2.4.	Wiederfindung von Debrisoquin, 4-OH-Debrisoquin sowie Gesamtwiederfindung der applizierten Dosis der Testsubstanz	34
4.	DISKUSSION	35
4.1.	Eignung des Debrisoquin-Tests zur Bestimmung des Hydroxylierer-Phänotyps bei Magenkarzinom-Kranken	35
4.2.	Häufigkeiten der histologischen Typen beim Magenkarzinom	36
4.3.	Der Debrisoquin-Test als möglicher genetischer Marker zur Unterscheidung von Personen mit relativ hohem Risiko für Magenkarzinom	39
4.4.	ABO-Blutgruppen und histologische Differenzierung	44
4.5.	Einfluß von Alkohol- und Tabakkonsum auf die Verteilung der MR bei Patienten mit Magenkarzinom	46
4.6.	Schlußbemerkung	47
5.	ZUSAMMENFASSUNG	48
6.	TABELLARISCHER ANHANG	50
7.	LITERATURVERZEICHNIS	55

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie des Magenkarzinoms

1.1.1. Pathologisch-anatomische Haupttypen

Das Magenkarzinom gehört neben dem Bronchial- und Kolonkarzinom zu den häufigsten Karzinomen. Betrachtet man weltweit die Häufigkeit des Magenkarzinoms in bezug auf alle Tumoren des Gastrointestinaltrakts, so macht das Magenkarzinom ca. 50 % aus, bezogen auf alle malignen Tumoren zwischen 14 bis 17 %. Da trotz verbesserter operativer und medikamentöser Therapie die 5-Jahresüberlebensrate in Zentraleuropa bei nur 5 - 8 % liegt, stehen Forschungen über die Epidemiologie und die Suche nach Risikofaktoren im Mittelpunkt des Interesses (68).

Beim Magenkrebs unterscheidet man nach Laurén (41) zwei pathologisch-anatomische Haupttypen, die sich histologisch differenzieren lassen: der diffuse und der intestinale Typ. Beide Formen unterscheiden sich in Epidemiologie, Ätiologie, Tumorausbreitung und Prognose. Der diffuse Typ entspricht einem aufgelöst wachsenden Karzinom mit den typischen schleimenthaltenden Siegelringzellen. Zusätzlich ist der Tumor durch das Fehlen einer Drüsenstruktur charakterisiert. Das Auftreten dieses Siegelringzellkarzinoms scheint eher durch individuelle und genetische Faktoren bestimmt zu sein. Dafür spricht die höhere Inzidenz bei Frauen und die häufigere Assoziation mit der Blutgruppe A. Frauen mit Magenkarzinom vom diffusen Typ sind durchschnittlich jünger und haben bessere Überlebensraten bei fortgeschrittenem Tumor als Männer mit diffusem Typ (8, 26, 69, 79).

Die intestinale Form des Magenkarzinoms besteht histologisch aus Darmepithelien mit Drüsenstruktur. Der Tumor ist gut abgrenzbar und kompakt gebaut. Zudem wird der intestinale Typ vorwiegend in Gebieten mit hohem Magenkarzinomrisiko beobachtet. Die Inzidenzabnahme des Magenkarzinoms ist größtenteils auf die Abnahme dieses Typs zurückzuführen (9,

68). Er tritt häufiger bei Männern und älteren Patienten auf. Hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate sind die Chancen für ein Magenkarzinom vom intestinalen Typ signifikant besser als beim diffusen Typ. Man vermutet, daß die Inzidenz dieses Karzinoms von Umweltfaktoren mitbestimmt wird. In Verdacht stehen z.B. Nitrosamine, die über die Aufnahme von Nitraten im Trinkwasser und in der Nahrung im Magen entstehen (24, 52, 59, 65, 66, 71, 81). In einigen Studien konnte eine Korrelation zwischen Rauchen, Alkoholkonsum und dem Auftreten von Magenkarzinom nachgewiesen werden (29, 86, 91, 92).

1.1.2. Geographische Verteilung, Geschlechtsverhältnis und Altersabhängigkeit

Die geographischen Unterschiede der Magenkarzinomhäufigkeiten sind markant. Die höchsten Inzidenzraten sind aus Japan mit 90 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner im Jahr bekannt, gefolgt von Chile, Finnland und Polen. Die Bundesrepublik Deutschland hat eine durchschnittliche Mortalität von 40 - 50/100 000 Einwohner gegenüber der weißen Bevölkerung der USA mit nur 10/100 000 Einwohner (15, 21, 46, 52, 58). Diese weltweite Variationsbreite wird begleitet von einem unterschiedlichen Magenkrebsrisiko innerhalb eines Landes selbst, wie es beispielsweise aus Chile bekannt ist (8, 9).

Neue Aspekte über die Epidemiologie der Erkrankung haben Migrationsstudien großer Bevölkerungsgruppen erbracht, welche aus Gegenden mit höherem Risiko in Regionen mit niedrigem Risiko emigriert sind. Ein typisches Beispiel sind Emigranten aus Japan in die USA (9, 22, 23, 28, 68, 87). Die Kinder der Einwanderer haben bereits ein wesentlich geringeres Erkrankungsrisiko als ihre Eltern, welches sich nach der 2. Generation der Inzidenz der eingewanderten weißen amerikanischen Bevölkerung angleicht. Die unverändert hohe Inzidenz unter den Emigranten spricht für die Annahme, daß die pathogenetische Ursache in den ersten Lebensjahren zu suchen ist und in Beziehung zu exogen auslösenden Faktoren steht. Eine weitere

epidemiologische Eigentümlichkeit ist in der Konstanz des Geschlechtsverhältnisses (Männer : Frauen) der Mortalität am Beispiel der USA, Japans und der Bundesrepublik zu sehen. Bis zum 50. Lebensjahr beträgt dieses Verhältnis annähernd 1 : 1, im 6. Lebensjahrzehnt ca. 2 : 1 und in höherem Lebensalter wieder nahezu 1 : 1, trotz differenter Mortalitätsraten der genannten Länder (20, 68). Dieses Phänomen kommt bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltrakts nicht vor. Insgesamt liegt der Altersgipfel für Männer und Frauen jenseits des 60. Lebensjahres.

1.1.3. Genetische Disposition

Napoleon Bonaparte starb, so vermutet man, an einem Magenkarzinom; ebenso sollen seine drei Schwestern, sein Bruder, Vater und Großvater an diesem Tumor gestorben sein (67). Auffällige Beispiele familiärer Häufungen konnten durch vergleichende Studien an erstgradigen Verwandten von Magenkrebskranken, bei eineiigen Zwillingen und in sogenannten Krebsfamilien aufgezeigt werden. Aus einer älteren Untersuchung von Videbaek und Mosbech (1954) an 302 Familien geht hervor, daß bei Verwandten der Patienten mit Magenkarzinom die Erkrankung 4 x häufiger auftritt als in der Kontrollgruppe. Wieder andere Autoren geben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für erstgradige Verwandte zwischen 5 - 25 % an (18, 20, 35, 46). Bei diesem Zahlenmaterial handelt es sich um statistische Beobachtungen, wobei eine Unterscheidung zwischen gemeinsamer familiärer Exposition gegenüber kanzerogenen Noxen und tatsächlicher genetischer Disposition schwer zu treffen ist.

Aird et al. haben in den 50iger Jahren ein statistisch signifikantes Überwiegen der Blutgruppe A gegenüber der Blutgruppe O und dem Auftreten von Magenkarzinom gefunden. Es existieren Serienuntersuchungen aus allen Teilen der Welt, die eine von Umweltfaktoren und ethnologischen Besonderheiten unabhängige Beziehung beweisen (75, 86). Correa et al. (1973) konnte diese Beziehung nur für das Magenkarzinom vom diffusen Typ

bestätigen (8, 17).

In einer Studie von van Wayjen et al. (1973) war die Blutgruppe A nur bei Patienten mit Antrumkarzinom überrepräsentiert.

1.1.4. Krebsrisikoerkrankungen des Magens

Bei einer Reihe von Magenerkrankungen ist die Wahrscheinlichkeit an einem Magenkarzinom zu erkranken, deutlich erhöht. Diese Risikogruppe umfaßt Patienten mit perniziöser Anämie, chronisch-atrophischer Gastritis, den polypentragenden Magen und den operierten Magen. Die Häufigkeit des Magenkarzinoms bei diesen Vorerkrankungen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Krebsrisikoerkrankungen des Magens

	Karzinominzidenz %
Perniziöse Anämie	0,5 - 12
chron.-atroph. Gastritis	0 - 13
Magenpolypen	2 - 14
Operierter Magen	0,5 - 13

Nach Angaben von Stolte (1984)

1.1.5. Nahrungs- und Genußmittel

Die Rolle der Nahrungsmittel bei der Entstehung des Magenkarzinoms ist schwer zu beurteilen. Dennoch hatten Populationen mit einem hohen Erkrankungsrisiko für den Magenkrebs oft typische Ernährungsgewohnheiten. Sie verzehrten häufig mehr gepökelte und geräucherte Lebensmittel und weniger frische Salate, Obst, Gemüse und Milchprodukte (19, 24, 28, 52, 82, 89, 90). Als kanzerogenes Agens stehen die N-Nitrosoverbindungen in Verdacht, deren Präkursor das in zahlreichen Lebensmitteln zur Schönung und Konservierung benutzte Nitrat

ist. Vor allem sind Dimethylnitrosamine, N-Nitrosopiperidine und N-Nitrosopyridine in rohem Fleisch, Fisch, Käse sowie in geräucherten Fisch- und Wurstwaren vorhanden (57, 80). Im Magen entstehen dann die Nitrosamine oder Nitrosamide beim Zusammentreffen von Nitrit mit sekundären und tertiären Aminen unter Anwesenheit der Magensäure (81). Diese chemische Reaktion kann durch Vitamin C und A entscheidend vermindert werden, wobei die Ascorbinsäure das Nitrit abfängt (5, 48, 80). Nitrate dienen auch als Düngemittel und werden durch Mikroorganismen zu Nitrit reduziert, welches dann über die Pflanzen in die Nahrungskette gelangt. Mit einer täglichen Aufnahme von 10 mg über die Nahrung ist zu rechnen. Welche Nitratdosis für den Menschen als unbedenklich gilt, ist unbekannt.

Aufgrund verschiedener epidemiologischer Untersuchungen ist gesichert, daß bei Tabakrauchern Plattenepithelkarzinome der Schleimhaut des Atemtraktes, des Oropharynx und des Ösophagus gehäuft vorkommen (55). Doch auch an anderen Organen, wie in der Kardia des Magens, dem Pankreas, der Nieren und der Harnblase ist die Inzidenz bösartiger Neubildungen höher als bei Nichtrauchern. Krebserkrankungen durch Tabakrauchen werden auf mehrere karzinogene Faktoren zurückgeführt. Dabei kommt den Tabakteerinhaltstoffen und deren metabolische Aktivierungsprodukte, wie Benz(a)pyren und verschiedenen Nitrosoverbindungen eine entscheidende Bedeutung zu (60, 62, 72, 88, 93).

Der Alkoholkonsum ist in unserer Gesellschaft eine weitverbreitete Suchtkrankheit. Klinisch wurde in Untersuchungen von Hoey et al. (1981) in Frankreich, von Zacho et al. (1975) aus Dänemark und aus der DDR 1975 von Wolff und Mitarbeitern eine positive Korrelation zwischen der aufgenommenen Alkoholmenge und der Magenkrebsentwicklung beobachtet (29, 42, 63). In die Karzinogenese des Organismus kann Alkohol verschiedenartig eingreifen. Karatsune et al. haben 1965 beschrieben, daß Alkohol als Lösungsmittel wirkt und die zelluläre Membranpassage für polyzyklische Kohlenwasserstoffe erleichtert (37). Man vermutet deshalb, daß der kokarzinogene Effekt des

Alkohols bei Personen mit starkem Tabakkonsum das erhöhte Erkrankungsrisiko für das Ösophagus- und Magenkarzinom entscheidend mitbestimmt (29, 42). Außerdem bewirkt chronische Alkoholzufuhr eine Aktivitätssteigerung des Cytochrom P-450 abhängigen Monooxygenase-Systems und damit auch eine gesteigerte Metabolisierung bestimmter Prokarzinogene (63). Äthanol ist auch kokarzinogen bezüglich der durch die Nitrosamine induzierten Karzinogenese sowie ein Katalysator der Nitrosaminproduktion im Magen (29, 42). Letztlich wurden in einigen alkoholischen Getränken Nitrosamine gefunden.

1.2. Die Rolle der chemischen Karzinogenese

Die Ansicht herrscht vor, daß die meisten Krebserkrankungen durch Umweltfaktoren mitbestimmt werden. Gemeint sind der Lebensstil von Einzelpersonen und Bevölkerungsgruppen, insbesondere deren Ernährungsgewohnheiten, Tabak- und Alkoholkonsum sowie die berufliche Exposition gegenüber karzinogenen Stoffen (3, 28, 60, 61, 80, 82, 84, 89, 90, 92). Sogenannte Umweltkarzinogene existieren meist als Prokarzinogene, d.h. sie müssen erst metabolisch aktiviert werden, um eine karzinogene Wirkung zu entfalten (63). Derartige Prokarzinogene werden im Körper von verschiedenartigen fremdstoffmetabolisierenden Enzymsystemen metabolisch aktiviert bzw. toxifiziert (33, 42). Das dabei entstandene sogenannte ultimale Karzinogen, ein reaktiver elektrophiler Metabolit, kann sich dann an Makromoleküle wie DNA und RNA binden. Als besonders kritisch für eine maligne Zellumwandlung werden Interaktionen mit Kern-DNA gewertet (51, 63). Diese Wechselwirkung zwischen chemisch aktivierten Prokarzinogenen und organischen Zellelementen gilt als wichtiger ätiologischer Faktor der chemischen Karzinogenese. Die intravitale Bildung solcher karzinogen aktiven Produkte kann von Person zu Person qualitativ und quantitativ äußerst unterschiedlich sein, weshalb bei gleicher Noxenbelastung eine ungleiche Krebsgefährdung bei verschiedenen Individuen möglich ist (76).

Dies wird unter anderem auf interindividuell unterschiedliche Aktivitäten der bei der Bildung ultimaler Karzinogene involvierten Enzyme zurückgeführt. So ist seit langem bekannt, daß viele am Fremdstoff-Metabolismus beteiligte Enzyme durch die Gabe von bestimmten Substanzen in ihrer Aktivität erheblich stimuliert werden können. Dies wird als Enzyminduktion bezeichnet und ist insbesondere für das Cytochrom-P-450-Enzymsystem von Bedeutung (80). Solche Enzyminduktoren sind z.B. im Zigarettenrauch enthalten (polyzyklische Kohlenwasserstoffe) oder werden in Form von bestimmten Medikamenten zugeführt (z.B. Phenobarbital, Rifampicin). Auch Alkohol hat eine enzyminduzierende Wirkung (6, 16). Neben der Enzyminduktion tragen auch unterschiedliche genetische Veranlagungen erheblich zur interindividuellen Variation im Fremdstoff-Metabolismus bei.

1.3. Der genetische Polymorphismus der Debrisoquin-Hydroxylierung

Nach Untersuchungen der letzten Jahre ist Cytochrom-P-450 kein einheitliches Enzymsystem, sondern es existieren mehrere Cytochrom-P-450-Species (Isoenzyme), die sich z.B. durch Unterschiede im Molekulargewicht, in der Substratspezifität und in der Induzierbarkeit auszeichnen (14, 30, 44, 73). Ein weiterer wichtiger Befund ist, daß mindestens eines dieser Isoenzyme einen genetischen Polymorphismus aufweist und bei ca. 10 % der europäischen Bevölkerung fehlt oder funktionell ineffektiv ist. Dies wurde anhand des Arzneimittels Debrisoquin gefunden (30).

Mahgoub et al. (1977) konnte durch Familienstudien nachweisen, daß der Debrisoquin-Metabolismus durch zwei Allele an einem Genlocus kontrolliert wird, wobei langsame Hydroxylierer homozygot für ein autosomal rezessives Gen sind. Schnelle Hydroxylierer sind homozygote oder heterozygote Träger des dominanten Gens (30). Dieser Defekt im arzneimittelabbauenden Enzymsystem betrifft eine Reihe weiterer Medikamente und be-

stimmt deren Wirkungs- und Nebenwirkungsrate (38, 49, 54). Tabelle 2 zeigt verschiedene Substanzen, die über das gleiche Cytochrom-P-450-Isoenzym metabolisiert werden wie Debrisoquin.

Tabelle 2: Genetischer Polymorphismus in der Gruppe der Cytochrom-P-450-Enzyme beim Menschen: Substanzen, deren Metabolismus der gleichen genetischen Kontrolle unterliegt wie der von Debrisoquin.

Substanz	Metabolische Reaktion
Sparteïn (12,13)	N-Oxidation
Betarezeptorenblocker (2,43)	Hydroxylierung bzw.
Metoprolol	Dealkylierung
Alprenolol	
Propanolol	
Timolol	
Nortriptylin (47)	aliphatische Hydroxylierung
Phenformin (50,31,83)	p-Hydroxylierung
Perhexilin (64)	aliphatische Hydroxylierung
Carboxymethylcystein (78)	Sulphoxidation

Mit Hilfe einer einmaligen Dosis von Debrisoquin (3,4-Dihydro-2(1H)-Isochinolin-Carboxyamidin-Hemisulfat; Declinax^R, Hoffmann - La Roche), ein Antihypertensivum vom Guanethidintyp, kann man die Anlage zur schnellen oder langsamen Hydroxylierung im 5-Stunden-Sammelurin bestimmen (Abb. 1). Der langsame Hydroxylierer scheidet hauptsächlich Debrisoquin und nur in Spuren den Metaboliten 4-OH-Debrisoquin aus. Als Maßzahl zur Charakterisierung des Phänotyps wird eine Metabolisierungsquote MR (metabolic ratio) aus im Urin wiedergefundener Menge an Debrisoquin zu 4-OH-Debrisoquin errechnet. Diese Metabolisierungsquote zeigt in einem größeren Kollektiv ein bimodales Verteilungsmuster. Personen mit einer MR > 12,6 werden als langsame Hydroxylierer definiert (53). Tabelle 3 zeigt, daß auch bedeutsame ethnologische Unterschiede in der Häufigkeit defekter Hydroxylierer bestehen.

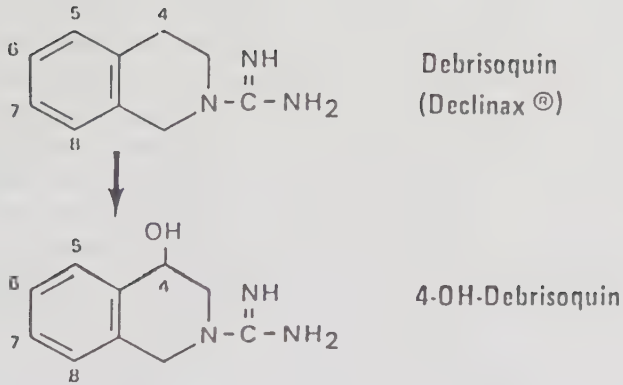


Abb. 1: Strukturformel von Debrisoquin (Declinax^R), das überwiegend in Position 4 zu 4-OH-Debrisoquin hydroxyliert wird

Tabelle 3: Anteil der homozygoten langsamen Hydroxylierer von Debrisoquin in verschiedenen Populationen; Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich

Land	n	langsame Metabolisierer (%)	Autor
Saudi-Arabien	102	1,0 (0 - 5,3)	Islam et al. (zit.n. 54)
Ägypten	72	1,4 (0 - 7,5)	Mahgoub et al. (1979)
Irak	260	3,5 (1,6 - 6,6)	Al-Dabbagh et al. (zit.n. 54)
Schweden	155	3,9 (1,4 - 8,3)	Alvan et al. (zit.n. 54)
Ghana	80	6,3 (2,1 - 14,0)	Woolhouse et al. (1979)
Nigeria	123	8,1 (4,0 - 14,2)	Mbanefo et al. (zit.n. 54)
Großbritannien	258	8,9 (5,7 - 12,7)	Price-Evans et al. (1980)
Schweiz	222	9,9 (6,0 - 14,0)	Dick et al. (1982)
Deutschland	126	11,9 (6,9 - 19,1)	Roots et al. (in Vorbereitung)
Ostasien*	19	31,6 (12,6 - 56,6)	Inaba et al. (1981)

* Einwanderer nach Kanada, überwiegend chinesischer Herkunft

Die Frage liegt nahe, ob nicht die hier geschilderten genetischen Aktivitätsunterschiede im oxidativen Fremdstoff-Metabolismus auch einen Einfluß auf die ungleiche Krebsgefährdung bei verschiedenen Personen hat. Es gibt bereits Hinweise dafür, daß z.B. Individuen mit der Fähigkeit zur schnellen Hydroxylierung von Debrisoquin eine größere Menge von Prokarzinogenen zur Tumorgenese aktivieren können als die vergleichsweise langsamen Hydroxylierer. Diese Hypothese wurde von einigen Autoren an Hand der Häufigkeitsverteilung der MR von Debrisoquin/4-OH-Debrisoquin bei verschiedenen Krebserkrankungen untersucht (4, 7, 32, 33).

Idle et al. (1981) typisierten 59 nigerianische Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und 123 Kontrollpatienten mit Debrisoquin. Das Ergebnis zeigt eine auffallende Anhäufung der schnellen und eine Unterrepräsentierung der langsamen Hydroxylierer im Kollektiv der Tumorkranken gegenüber den Kontrollpatienten. Wichtig für die Pathogenese dieses Tumors ist das Aflatoxin B₁, das mit der Nahrung aufgenommen und zu einem elektrophilen Aflatoxin B₁-Metaboliten oxidiert wird. Möglicherweise ist der langsame Hydroxylierer durch seinen Defekt im Cytochrom-P-450-Enzymsystem vor der Bildung dieses toxischen Metaboliten und damit vor dem Auftreten von Leberkarzinom geschützt.

Ähnlich zu werten ist eine britische Studie von Ayesh et al. (1984) bei 245 Rauchern mit Bronchialkarzinom und 234 Kontrollpatienten, die ebenfalls Raucher waren. Die langsamen Hydroxylierer sind mit 1,6 % unter den Bronchialkarzinom-Patienten gegenüber dem Kontrollkollektiv mit 9 % signifikant unterrepräsentiert. Man vermutet, daß dieser Personenkreis aufgrund seines individuellen oxidativen Metabolismus die Toxifizierung prokarzinogener Tabakrauchbestandteile (Benz(a)-pyren) und andere aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosoverbindungen und Phenole) zu den ultimatsten Karzinogenen nicht vollziehen kann und deshalb vor dem Auftreten von Bronchialkrebs geschützt ist. Allerdings sind auch andere Erklärungen vorstellbar (4).

Eine kleinere Studie von Cartwright et al. (1984) bei Patienten mit Harnblasenkarzinom zeigt keine signifikanten Unterschiede im Auftreten des langsamen und schnellen Hydroxylierers im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv. Die Häufigkeit der langsamen Hydroxylierer war allerdings mit 2 % in beiden Gruppen gleich niedrig, so daß dieser Untersuchung die Schlüssigkeit fehlt. Neben der beruflichen Exposition gegenüber Anilinfarbstoffen werden auch der Alkohol- und Tabakkonsum zu den initiierenden Faktoren der chemischen Tumorgenese des Harnblasenkarzinoms gerechnet (7).

Einige Krebserkrankungen, wie z.B. der weiblichen Brust und des Dickdarms (persönliche Mitteilung Dr. J.R. Idle) zeigen nicht die oben diskutierte Bevorzugung schneller Hydroxylierer von Debrisoquin, wie es beim Bronchialkarzinom und dem hepatozellulären Karzinom vermutet werden kann. Die besondere Exposition des Magens gegenüber einer Reihe von chemischen karzinogen wirksamen Substanzen aus der Umwelt (Luftverschmutzung, Genuß- und Nahrungsmittel) und die offensichtliche genetische Komponente des Magenkarzinoms, lassen diese Erkrankung als ein reizvolles Thema für eine Studie über die Verteilung des langsamen und schnellen Hydroxylierer-Phänotyps von Debrisoquin erscheinen.

1.4. Fragestellung

Es sollte mit dieser Untersuchung bei 100 Magenkarzinom-Patienten festgestellt werden, ob die Anlage zu langsamer bzw. schneller Hydroxylierung von Debrisoquin anders verteilt ist, als in einem Vergleichskollektiv von hospitalisierten Patienten. Zusätzlich sollte die histologische Klassifizierung des Magenkarzinoms nach Laurén (41) in bezug auf die Verteilung des langsamen und schnellen Hydroxylierers sowie der Einfluß des Alkohol- und Tabakkonsums berücksichtigt werden.

Die erhobenen demographischen Daten, wie z.B. Beruf, Familienanamnese etc., dienen zur näheren Charakterisierung des

Patientenkollektivs und seiner Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Auswahl des Patientenkollektivs

Zu Beginn der Untersuchung erklärten sich folgende chirurgische und endoskopische Abteilungen von Berliner Krankenhäusern bereit, Patienten mit Magenkarzinom für die Studie zu benennen:

- Die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikum Steglitz
- Die Chirurgische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Zehlendorf
- Die Chirurgische Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
- Die Chirurgische Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses
- Die Chirurgische Abteilung des Krankenhauses am Urban
- Die Chirurgische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln
- Die Chirurgische und Endoskopische Abteilung des DRK-Krankenhauses Mark Brandenburg

Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten mit Magenkarzinom (Adenokarzinom)
- Alter von 18 - 80 Jahren
- Präoperativ
- Deutschstämmig

Ausschlusskriterien

- Schwere Leberfunktionsstörungen (Zirrhose)
- Chronische Nierenfunktionsstörungen
 - Über 60 Jahre: Kreatininclearance < 50 ml/min
 - Unter 60 Jahre: Kreatininclearance < 70 ml/min
- Schwere Arteriosklerose (Angina pectoris, Apoplexie)

- Schwere Hypertonie (RR 200/100)
- Schwere Hypotonie mit orthostatischer Dysregulation
- Gabe von Enzyminduktoren:
 - Barbiturate (Barbital^R)
 - Antiepileptika außer Ethosuximid (Petnidan^R, Suxinutin^R, Pyknolepsinum^R)
 - Rifampicin (Rifa^R, Rimactan^R)
 - Antimykotika vom Imidazoltyp (Nizoral^R, Daktar^R)
- Gabe von Enzyminhibitoren:
 - Cimetidin (Tagamet^R)
 - Chinidin (Chinidin-Duriles^R, Chinidinum^R, Optochinin retard^R)
 - Chinin
 - Allopurinol (Bleminol^R, Cellidrin^R, Epidropal^R, Foligan^R)
 - Miconazol (Daktar^R)
 - Chinidin sollte 7 Tage vor dem Test nicht verabreicht werden. Übrige genannte Medikamente sollten 5 Tage vor Testbeginn abgesetzt sein.
- Mit Debrisoquin-Stoffwechsel interferierende Substanzen:
 - Nortriptylin (Nortrilen^R) und andere trizyklische Antidepressiva sollten 7 Tage vor Testbeginn nicht eingenommen werden.
 - Carboxymethylcystein (Mucopront^R)
 - Propranolol (Dociton^R)
 - Metoprolol (Beloc^R)
 - Alprenolol (Aptin^R)
 - Timolol (Temserin^R)
 - Phenacetin
 - Letztgenannte Medikamente sollten 24 Std. vor Testbeginn abgesetzt werden.
- Medikamente, die acetyliert werden:
 - INH (Neoteben^R)
 - Dihydralazin (Nepresol^R)
 - Metamizol (Novalgin^R)

Salazolsulfapyridin (Azulfidine^R)

Nitrazepam (Mogadan^R)

Procainamid (Novocamid^R)

Clonazepam (Rivotril^R)

Flunitrazepam (Rohypnol^R)

Sulfonamide

Dapson

Genannte Medikamente sollten nicht am Vorabend des Tests verabreicht werden.

2.2. Vorgehensweise bei der Testdurchführung

Die Patienten wurden zunächst über das Ziel der Untersuchung und die mögliche blutdrucksenkende Eigenschaft von Debrisoquin aufgeklärt. Nach Messung des aktuellen Blutdrucks bestätigten die Patienten ihre Teilnahme an der Untersuchung durch ihre Unterschrift auf der Einverständniserklärung. Bei dem Aufklärungsgespräch wurde berücksichtigt, daß Patienten, die über die Malignität ihrer Erkrankung nicht aufgeklärt waren, nicht verunsichert wurden. An Hand eines Protokolls wurden die in Tabelle 4 zusammengefaßten labormedizinischen Daten, demographischen Daten zur Person sowie detaillierte Angaben über Alkohol- und Tabakkonsum erhoben. Die Angaben über den Alkohol- und Tabakkonsum können aus bekannten Gründen nicht als absolut zutreffende Mengenangaben gewertet werden.

Tabelle 4: Liste der bei Patienten mit Magenkarzinom erhobenen demographischen, anamnestischen und laborchemischen Daten.

Parameter	Einheit
Persönliche Daten	
- Geschlecht	
- Alter	
- Beruf	
- Maligne Vorerkrankung	
- Familiäre Tumorerkrankung	
- Letzte Medikation	
Labordaten	
- Serumenzyme (GOT, GPT, γ -GT, ChE)	U/l
- Gesamtbilirubin i.S.	$\mu\text{mol/l}$
- Kreatinin i.S.	$\mu\text{mol/l}$
- Blutgruppe	A B O Rh
Histologie	
- Intestinaler Typ	
- Diffuser Typ	
- Gemischter Typ	
- Nicht klassifiziert	
Tumorlokalisation	
- Kardia, Korpus, Antrum	
Rauchgewohnheiten	
- Zigaretten pro Tag	Packungsjahre
Trinkgewohnheiten	
- täglich	
- gelegentlich (1-2/Monat)	
- nie	
Alkohol (Wein 8 g/dl, Bier 4 g/dl Cognac, Rum, Korn, Vodka, Whisky 40 g/dl)*	g/Monat

* Konzentrationsangaben aus: Paul, A.A., Southgate, D.A.T. (1978). The consumption of foods. London: HMSO

Tabelle 5: Dosierung von Debrisoquin (Declinax^R, Hoffmann La Roche) in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht zur Bestimmung des Hydroxylierer-Phänotyps

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Debrisoquin (mg)
bis einschließlich	≤ 55	5,0
60	> 55 - 80	7,5
	> 80	10,0
Über	≤ 65	5,0
60	> 65	7,5

Die einmalig applizierte Testdosis von Debrisoquin in Abhängigkeit vom Alter und dem Körpergewicht zeigt Tabelle 5.

Bevor die errechnete Debrisoquindosis vom Patienten eingenommen wurde, sollte die Harnblase entleert worden sein. Die Einnahme erfolgte wenigstens 1 Stunde nach der letzten und eine halbe Stunde vor der nächsten Mahlzeit zusammen mit einer Tasse Kaffee, schwarzem Tee oder einem Cola-Getränk (Inhalt mindestens 80 - 100 mg Koffein). Die Einnahme von Koffein diene der Bestimmung des Acetylierer-Phänotyps, die separat dargestellt wird (N. Drakoulis, Inauguraldissertation in Vorbereitung). Anschließend sammelte der Patient über 5 Stunden den Urin in ein Urinsammelgefäß. Eine Abweichung der Sammelzeit von mehr als 15 Minuten wurde vermerkt. Das gesammelte Urinvolumen wurde bestimmt, in 6 Röhrchen à 10 ml abgefüllt und bis zur gaschromatographischen Bestimmung der Muttersubstanz und dem 4-OH-Metaboliten bei - 20 Grad Celsius aufbewahrt.

2.3. Nachweis von Debrisoquin und 4-OH-Debrisoquin

Die Bestimmung von Debrisoquin und 4-Hydroxydebrisoquin im Urin erfolgte gaschromatographisch nach dem Verfahren von Erdtmansky et al. (Anal. Chem. (1975) 47, 750) und Lennard et al. (J. Chromatogr. (1977) 133, 161) mit einigen Modifikationen.

2.3.1. Reagentien

Das Prüfpräparat Ro 5-3307/606 in Form von Tabletten enthält 12,8 mg Debrisoquin-Hemisulfat (Declinax^R); Debrisoquin-Hemisulfat und 4-OH-Debrisoquinsulfat als Reinsubstanz (Hoffmann La Roche),

Acetylaceton, Methanol, Diethyläther, Natriumhydrogencarbonat, HCl, NaOH, jeweils von analytischem Reinheitsgrad (Merck),

Bupivacain (Astra Chemicals).

2.3.2. Derivatisierung und Extraktion

Debrisoquin und sein 4-OH-Metabolit werden an ihrer Guanidinogruppe mit Acetylaceton zu Pyrimidinen kondensiert, um gaschromatographisch nachgewiesen werden zu können.

2 ml Urin werden zusammen mit 1 ml Methanol, 1 ml Acetylaceton, 1 ml gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und 200 µl einer methanolischen Lösung, die Bupivacain als internen Standard in einer Konzentration von 100 µg/ml enthält, in ein 25 ml fassendes Reagenzglas pipettiert. Die Reagenzgläser werden verschlossen und für mindestens 8 Stunden (über Nacht) in einem 50° C warmen Wasserbad inkubiert. Danach werden jeweils 10 ml Diethyläther hinzugefügt und anschließend für 5 Minuten geschüttelt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Zu der verbleibenden organischen Phase werden 650 µl 4 N HCl hinzugefügt. Nach erneutem 5minütigem Schütteln wird die überstehende organische Phase abgetrennt und verworfen. Die Proben werden mit 910 µl 4 N NaOH sowie

mit 10 ml Diethyläther versetzt und anschließend erneut für 5 Minuten geschüttelt. Die überstehende Diethylätherphase wird abgehoben und bei Unterdruck verdampft. Die eingedampften Proben werden mit 100 μ l Methanol aufgenommen.

2.3.3. Gaschromatographische Trennung und Detektion

Es wird ein Hewlett-Packard-Modell 5830 A, Gaschromatograph, mit Stickstoff-selektivem FI-Detektor und einer Fused-Silica-Kapillarsäule (OV-101) benutzt. Die Temperatur des Einspritzblocks wird auf 340° C, die des Detektors auf 300° C eingestellt. Die Messung erfolgt isotherm bei einer Ofentemperatur von 220° C. Der Trägergasfluß (N_2) wird am Splitter eingestellt. Die Retentionszeiten betragen ca. 1,3 - 2,0 min für Debrisoquin, 1,8 - 3,0 min für 4-OH-Debrisoquin sowie 2,3 - 5,0 min für Bupivacain. Zur Quantifizierung werden die Höhen dieser Signale ausgemessen. Typische Chromatogramme für einen schnellen Hydroxylierer und einen langsamen Hydroxylierer werden in Abb. 2 gezeigt.

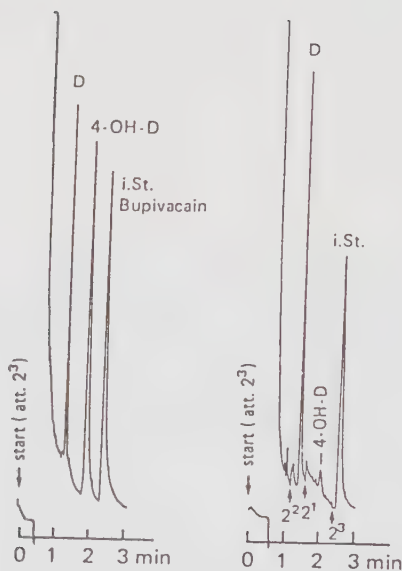


Abb. 2: GC-Trennung von Debrisoquin und 4-OH-Debrisoquin auf Fused-Silica-Kapillarsäule OV-101 mit N-selektiver Detektion. Li.: Schneller Metabolisierer, Re.: Langsamer Metabolisierer

2.3.4. Eichreihe und mathematische Auswertung

Aus einer methanolischen Stammlösung von je 50 µg/ml Debrisoquin-Hemisulfat und 4-OH-Debrisoquin-Hemisulfat werden 10, 20, 40, 100 und 200 µl in ein Reagenzglas pipettiert, eingedampft und anschließend mit jeweils 2 ml Leerurin versetzt. Derivatisierung, Extraktion und Meßvorgang erfolgen zeitgleich zu den Proben und in oben beschriebener Weise. Es wird der Quotient aus der Höhe des Debrisoquin- bzw. 4-OH-Debrisoquinsignals zur Höhe des internen Standards gebildet. Damit ergibt sich sowohl für Debrisoquin als auch für 4-OH-Debriso-

quin eine lineare Eichkurve, die durch den Nullpunkt geht. Dann werden die Anstiege der Geraden für Debrisoquin und seinen 4-OH-Metaboliten bestimmt. Typische Eichgeraden zeigt die Abbildung 3.

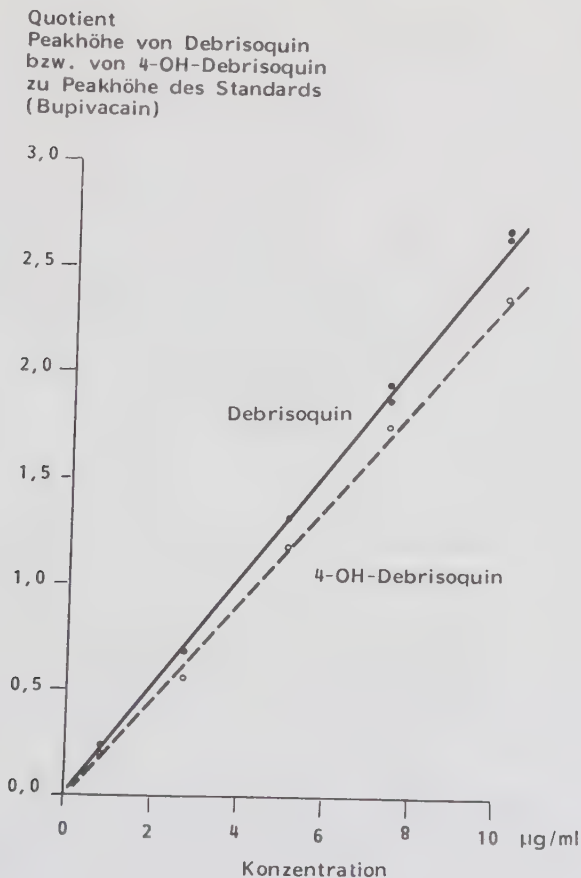


Abb. 3: Eichgeraden für die gaschromatographische Bestimmung von Debrisoquin und 4-Hydroxydebrisoquin im Urin

Anhand der Eichkurvenanstiege werden die Konzentrationen für jedes Chromatogramm separat errechnet. Das Ergebnis wird um den eingewogenen Sulfatanteil der Stammlösungen (Debrisoquin: Faktor 0,7815, 4-OH-Debrisoquin: Faktor 0,7961) und um das eingesetzte Volumen korrigiert. Damit erhält man die Konzentration der Proben in $\mu\text{g/ml}$. Als Maßzahl der individuellen Metabolisierungskapazität wird der Metabolisierungsquotient (MR: Quotient der ausgeschiedenen Menge an Debrisoquin und 4-OH-Debrisoquin) errechnet. Ferner wird die Wiederfindung von Debrisoquin, und 4-OH-Debrisoquin sowie die Gesamtwiederfindung in Prozent der applizierten Dosis berechnet. Das höhere Molekulargewicht von 4-OH-Debrisoquin im Vergleich zum Debrisoquin wird durch den Faktor 1,07 kompensiert.

Bei einer 12-Fachbestimmung betrug der Variationskoeffizient 7,5 % für Debrisoquin und 4,2 % für 4-OH-Debrisoquin bei Konzentrationen von 2 $\mu\text{g/ml}$. Für jeden Patienten wurden mindestens zwei Chromatogramme erstellt.

2.4. Statistische Methoden

Wegen des relativ kleinen Stichprobenumfanges und bei unbekannter Verteilung der Variablen wurden beim statistischen Vergleich der Stichproben ausschließlich verteilungsfreie (nicht-parametrische) Testverfahren angewandt. Aus den gleichen Gründen wurde in Übersichtstabellen der Median der Stichprobe als Lagemaßzahl und die Spannweite als Streuungsmaß angegeben.

Beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben stetiger Daten wurde der Mann-Whitney-Test (U-Test) angewandt. Die kritischen Werte von U bzw. von z wurden in entsprechenden Tabellen (56) abgelesen. Relative Häufigkeiten, die in Vierfeldertafeln ermittelt wurden, überprüften wir mit dem χ^2 -Test bzw. mit dem exakten Test nach FISHER (bei Stichproben kleiner als 30). Wenn nicht anders angegeben, wurde die zweiseitige Fragestellung geprüft. Als obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p = 0,05$ gesetzt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1. Alter, Geschlecht und Histologie

Insgesamt nahmen 100 Patienten, davon 53 Frauen und 47 Männer im Alter von 30 bis 80 Jahren an den Untersuchungen teil. Der Altersmedian des Gesamtkollektivs liegt bei 72 Jahren. Bei 48 Patienten wurde ein Magenkarzinom vom diffusen Typ und bei 45 Patienten ein Magenkarzinom vom intestinalen Typ beobachtet. Vier Patienten hatten ein Karzinom vom gemischten Typ und bei drei Patienten blieb die histologische Differenzierung unbekannt. Diese sieben Patienten entfielen somit bei einer Schichtung nach histologischen Kriterien. Im Durchschnitt waren die Patienten mit einem Karzinom vom intestinalen Typ ($\bar{x}$ = 74 Jahre) sieben Jahre älter bei Diagnosestellung als Patienten mit diffusem Typ ($\bar{x}$ = 67 Jahre). Geprüft mit dem Mann-Whitney-Test ergibt sich bei einseitiger Fragestellung $p = 0,1$ %.

Das Geschlechtsverhältnis der 100 untersuchten Patienten beträgt annähernd 1 : 1. Bei einer Aufteilung des Kollektivs nach Alter, Geschlecht und histologischer Differenzierung fällt auf, daß bis zum 50. Lebensjahr die Frauen mit diffusem Typ überwiegen (1,8 : 1). Bis zum 60. Lebensjahr vergrößert sich das Verhältnis auf 2 : 1, insbesondere durch ein deutliches Überwiegen des diffusen Typs des Magenkarzinoms bei den Frauen. Im siebenten Lebensjahrzehnt überwiegen die Männer mit diffusem Typ gegenüber den Frauen (1,5 : 1). In der Gruppe der über 70jährigen ist das Geschlechtsverhältnis annähernd wieder 1: 1. Deskriptiv fand sich das Magenkarzinom vom diffusen Typ häufiger bei den Frauen. Der Vierfeldertest ergab jedoch in unserer Stichprobe keine statistische Signifikanz (Tabelle 6).

Tabelle 6: Histologische Differenzierung und Geschlechtsverteilung

Histologischer Typ	Frauen	Männer
Intestinaler Typ n = 45	20	25
Diffuser Typ n = 48	29	19

$\chi^2 = 2,37$

3.1.2. Tumorlokalisation und Histologie

Beim Karzinom vom diffusen Typ befanden sich 75 % der Tumoren im Kardial- bis oberen Magenkorpusbereich, 25 % im Übergang Korpus bis Antrum (Tabelle 7). Hingegen waren beim intestinalen Typ 50 % der Tumoren im oberen Drittel und 50 % im distalen Bereich des Magens lokalisiert. Diese Verteilung erwies sich als statistisch signifikant ($p = 3\%$).

Tabelle 7: Histologische Differenzierung und Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Diffuser Typ n = 48	Intestinaler Typ n = 46
Kardia oder/und oberes Korpusdrittel	36	25
Antrum oder/und unteres Korpusdrittel	12	21

$\chi^2 = 4,40$
 $p = 0,03$

3.1.3. Blutgruppenverteilung und histologische Differenzierung

Auch zeigte sich eine statistisch signifikante Anhäufung des diffusen Typs bei Patienten mit der Blutgruppe A sowie eine Anhäufung der Blutgruppe O bei Patienten mit intestinalem Typ (Tabelle 8). Dies ergab mit dem χ^2 -Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,28 %.

Tabelle 8: Histologische Differenzierung und Blutgruppenverteilung

Blutgruppe	Diffuser Typ n = 46	Intestinaler Typ n = 46	
A	26	14	$\chi^2 = 9,00$ $p = 0,0028$
O	11	25	
B	7	5	
AB	2	2	

3.1.4. Maligne Vorerkrankungen

In der Anamnese hatten in dem untersuchten Kollektiv 11 Patienten eine maligne Vorerkrankung (Pat. Nr. 8,9,15,23,32,40, 41,58,59,60,86). Davon hatten 7 Patienten, in der Mehrzahl Frauen, jetzt ein Magenkarzinom vom diffusen Typ und Blutgruppe A (Pat. Nr. 9,15,58,59,60). Die häufigste maligne Vorerkrankung bei den Frauen war das Mammakarzinom (Pat. Nr. 9,15,59,60), eine Patientin (Pat. Nr. 58) hatte zuvor ein Uteruskarzinom. Drei Patientinnen (Pat. Nr. 8,23,41) hatten wegen eines Magenkarzinoms ca. zwei Jahre zuvor eine Billroth I oder Billroth II-Operation erhalten.

Ein Patient (Pat. Nr. 86) hatte anamnestisch neun Jahre zuvor ein Prostatakarzinom und ein weiterer Patient (Pat. Nr. 32) eine Kardiaresektion wegen eines Adenokarzinoms der Kardia erhalten.

Zwei männliche und zwei weibliche Patienten (Pat. Nr. 16,48, 66,77) hatten wegen einer benignen Erkrankung des Magens eine Resektion nach Billroth I bzw. nach Billroth II erhalten.

3.2. Ergebnisse der Bestimmung des Metabolisierungsquotienten

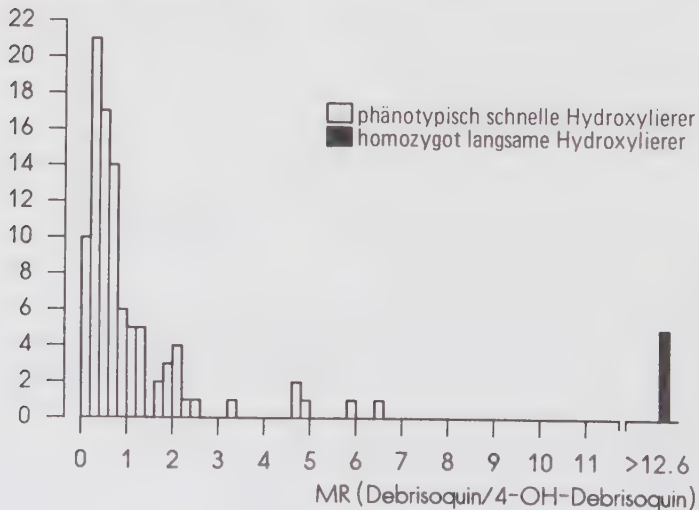
3.2.1. Hydroxylierer-Phänotyp bei 100 Patienten mit Magenkarzinom

Aus der Darstellung der MR-Werte auf dem Frequenzhistogramm ist ein bimodales Verteilungsmuster erkennbar (Abb. 4). Von den 100 Patienten haben 5 Patienten MR-Werte über den von Price Evans et al. vorgeschlagenen Trennwert beim Debrisoquin-Test von 12,6 und sind somit als phänotypisch langsame Hydroxylierer anzusehen (53).

Abb. 4:

Verteilung des Hydroxylierer - Phänotyps mit Debrisoquin bei 100 Patienten mit Magenkarzinom

Anzahl der Patienten



Nach Bildung von Teilkollektiven an Hand der Metabolisierungsquote (MR) haben 89 Patienten eine $MR \leq 2,5$ und nur 11 Patienten MR-Werte $\geq 2,5$. Im mittleren Feld ab $MR > 2,5$ bis $< 12,6$ befinden sich nur 6 Patienten (siehe Abb. 4). Nach Familienstudien anderer Autoren (10, 30) handelt es sich bei diesen Personen um heterozygote Träger der Hydroxylierungs-Defizienz. Eine Zuordnung der MR-Werte zum histologischen Typ zeigt 42 Patienten mit intestinalelem Typ und $MR \leq 2,5$ aber nur 3 Patienten mit $MR \geq 2,5$. Beim diffusen Typ fanden sich 41 Patienten mit $MR < 2,5$ und 7 Patienten mit $MR \geq 2,5$. Ein Überwiegen des intestinalen Typs fand sich bei den besonders schnellen Hydroxylierern mit $MR < 0,2$ im Vergleich zu Patienten mit Karzinomen des diffusen Typs (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Metabolisierungsquote von Debrisoquin bei 100 Patienten mit Magenkarzinom

	MR < 2,5	MR $\geq$ 2,5	
Magenkarzinom n = 100	89	11	
Intestinaler Typ n = 45	42	3	
Diffuser Typ n = 48	41	7	$\chi^2 = 1,6$ n.s.
	MR < 0,2	MR $\geq$ 2,5	
Intestinaler Typ n = 10	7	3	
Diffuser Typ n = 9	2	7	p = 0,05

3.2.2. Verteilung des Metabolisierungsquotienten (MR)

Der Medianwert des Metabolisierungsquotienten (MR) bei 100 Patienten mit Magenkarzinom betrug $\tilde{x} = 0,65$ (Tabelle 10). Der Medianwert der MR bei 45 Patienten mit intestinalelem Typ betrug $\tilde{x} = 0,58$, bei 48 Patienten mit diffusem Typ $\tilde{x} = 0,68$.

Der Mann-Whitney-Test ergab keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 10, Abb. 5). Ferner konnte bei den 53 Frauen mit dem Medianwert der MR $\tilde{x} = 0,70$ sowie bei 47 Männern mit MR $\tilde{x} = 0,58$ durch den Mann-Whitney-Test kein signifikanter Unterschied errechnet werden (Tabelle 10, Abb. 6).

Tabelle 10: Verteilung des Metabolisierungsquotienten bei 100 Patienten mit Magenkarzinom

	Bereich der MR	Medianwert $\tilde{x}$ der MR	Statistische Signifikanz
Patienten mit Magenkarzinom n = 100	0,07 - 122,3	0,65	
Männer n = 47	0,07 - 122,3	0,58	
Frauen n = 53	0,16 - 13,06	0,70	$\hat{z} = 0,02$ (n.s.)
Intestinaler Typ n = 45	0,07 - 14,69	0,58	
Diffuser Typ n = 48	0,16 - 122,3	0,68	$\hat{z} = 1,18$ $p = 0,1$ (n.s.)
Blutgruppe O n = 39	0,09 - 14,79	0,55	
Blutgruppe A n = 40	0,19 - 122,3	0,72	$\hat{z} = 1,57$ $p = 0,05^*$

* Geprüft mit dem Mann-Whitney-Test mit einseitiger Fragestellung

Abb. 5:

Verteilung des Hydroxylierer - Phänotyps mit Debrisoquin bei Patienten mit Magenkarzinom vom diffusen bzw. intestinalen Typ

Anzahl der Patienten

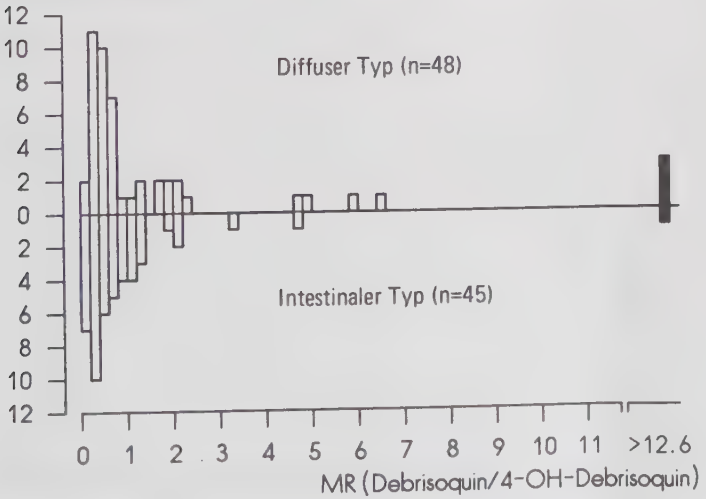
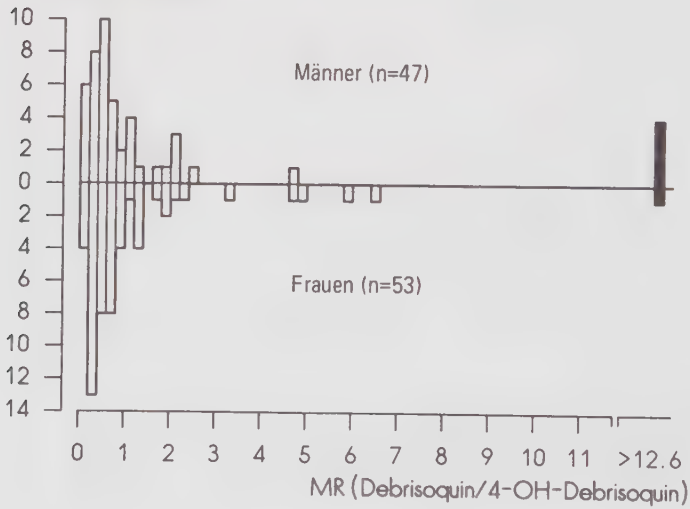


Abb. 6:

Verteilung des Hydroxylierer - Phänotyps mit Debrisoquin bei 47 Männer und 53 Frauen mit Magenkarzinom

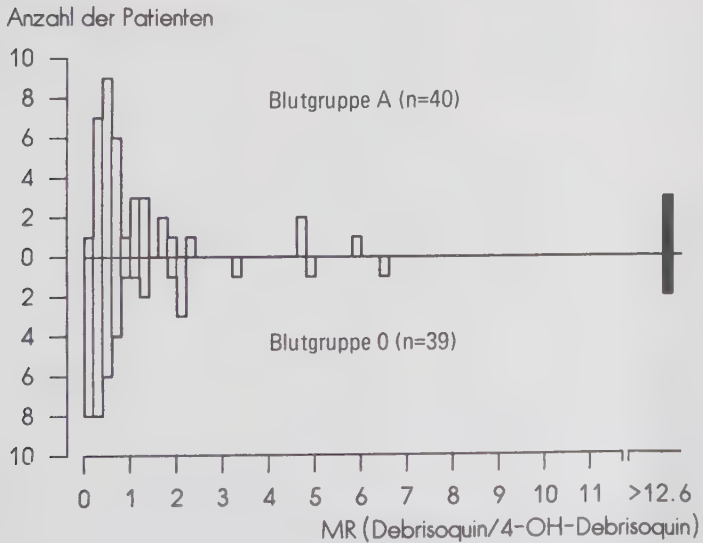
Anzahl der Patienten



Der Medianwert der MR bei 40 Patienten mit der Blutgruppe A ist mit $\tilde{x} = 0,72$ größer als bei den 39 Patienten mit der Blutgruppe O und $MR \tilde{x} = 0,55$ (Tabelle 10, Abb. 7). Bei einseitiger Fragestellung ist die Wahrscheinlichkeit des $\hat{z}$ -Wertes beim Mann-Whitney-Test $p = 0,05$.

Abb. 7:

Verteilung des Hydroxylierer - Phänotyps mit Debrisoquin bei Patienten mit Magenkarzinom und Blutgruppe A bzw. O



3.2.3. Einfluß von Tabak- und Alkoholkonsum auf das Magenkarzinom und den Metabolisierungsquotienten (MR)

Von 100 Magenkarzinom-Patienten gaben 48 Personen regelmäßigen Tabakkonsum (Zigaretten) an, davon waren 40 Männer und 8 Frauen. Durch den χ^2 -Test wurde geprüft, ob die Rauchgewohnheiten Einfluß nehmen auf den histologischen Typ oder die MR beeinflussen. Die Vierfeldertafel in Tabelle 11 und 12 zeigt zwar die Tendenz, daß rauchende Frauen häufiger an einem diffusen Typ und Männer eher an einem Karzinom vom intestinalen Typ erkranken, jedoch ist die Patientenzahl für die Ablehnung der Nullhypothese nicht ausreichend. Die MR ($\bar{X} = 0,65$) bei 48 Rauchern, die täglich mindestens 5 Zigaretten pro Tag über 10 Jahre geraucht haben, wurde gegenüber der MR ($\bar{X} = 0,73$) von 46 überwiegend weiblichen Nichtraucherern mit dem Mann-Whitney-Test geprüft. Der $\hat{Z}$ -Wert von 0,5022 konnte keinen wesentlichen Unterschied zeigen.

Tabelle 11: Männliche Raucher und Nichtraucher in Beziehung zur histologischen Differenzierung

Histologie	Nichtraucher n = 6	Raucher n = 37	
Intestinaler Typ n = 25	4	21	$\chi^2 = 0,21$ (n.s.)
Diffuser Typ n = 18	2	16	

Tabelle 12: Weibliche Raucher und Nichtraucher in Beziehung zur histologischen Differenzierung

Histologie	Nichtraucher n = 36	Raucher n = 8	
Intestinaler Typ n = 18	15	3	$\chi^2 = 0,05$ (n.s.)
Diffuser Typ n = 26	21	5	

Die MR ($\bar{X} = 0,60$) von 14 Patienten mit einem Alkoholkonsum über 1000 g im Monat wurde gegenüber der MR ($\bar{X} = 0,91$) von den 8 Abstinenzlern mit dem Mann-Whitney-Test geprüft. Bei einem U-Wert von 50 konnte kein statistisch bedeutsamer Unterschied errechnet werden. Es wurden weiterhin Patienten mit einem täglichen Alkoholkonsum von mindestens 20 g und einem langjährigen Zigarettenkonsum (mindestens 15 Packungsjahre) mit Patienten verglichen, die zwar rauchten, aber nicht täglich Alkohol tranken (Tabelle 13).

Tabelle 13: Tumorlokalisation bei Patienten mit täglichem Alkohol-(mindestens 20 g/Tag) und Zigarettenkonsum (mindestens 15 Packungsjahre).

Tumorlokalisation	Raucher mit täglichem Alkoholkonsum n = 14	Raucher n = 15
Kardia und oberes Korpusdrittel	12	2
Antrum und unteres Korpusdrittel	8	7

Fisher-Test
p = 0,06

Dabei wird deutlich, daß bei täglichem Zigaretten- und Alkoholkonsum die Tumoren häufiger im oberen Drittel des Magens (Kardia/Korpus) auftreten als bei Patienten, die rauchen, aber nur gelegentlich (2 - 3mal im Monat unter 20 g Alkohol) trinken. Diese Beobachtung ergab im Fisher-Test ein Signifikanzniveau von $p = 0,06$. Interessanterweise erkrankten in diesem Kollektiv rauchende und Alkohol trinkende Männer häufiger an einem Magenkarzinom vom diffusen Typ als männliche Patienten ohne täglichen Alkoholkonsum. Im Fisher-Test fand sich ein Signifikanzniveau von $p = 0,04$ (Tabelle 14).

Tabelle 14: Männliche Patienten mit täglichem Alkohol- (mindestens 20 g/Tag) und Zigarettenkonsum (mindestens 15 Packungsjahre) im Vergleich mit Rauchern ohne täglichen Alkoholkonsum

Histologie	Rauchen und täglicher Alkoholkonsum	Rauchen
Intestinaler Typ n = 25	7	18
Diffuser Typ n = 19	11	8

$$\chi^2 = 3,99$$

$$p = 0,04$$

3.2.4. Wiederfindung von Debrisoquin, 4-OH-Debrisoquin sowie Gesamtwiederfindung der applizierten Dosis der Testsubstanz

Die Debrisoquin-Wiederfindung im 5-Stunden-Sammelurin lag zwischen 0,4 % und 30 % der verabreichten Dosis. Der Median betrug 4,1 %. Auch die Metabolitenausscheidungsrate des 4-OH-Debrisoquins ist großen Schwankungen unterworfen. Bei einem Medianwert von 6,4 % betrug das Minimum der Ausscheidung 0,07 % und das Maximum 41 % der applizierten Dosis der Testsubstanz. Der Medianwert der Summe der Ausscheidung von Debrisoquin und 4-OH-Debrisoquin lag bei 12 %.

4. DISKUSSION

4.1. Eignung des Debrisoquin-Tests zur Bestimmung des Hydroxylierer-Phänotyps bei Magenkarzinom-Kranken

Debrisoquin ist ein Antihypertensivum vom Guanethidintyp. Die tägliche therapeutische Erhaltungsdosis bei leichter Hypertonie beträgt 10 bis 60 mg, bei schwerer Hypertonie 40 bis 60 mg, maximal bis 140 mg. International werden zur Zeit konstant 10 mg zur Typisierung verabfolgt (4, 10, 32, 44, 45, 76). Die hier applizierte einmalige Testdosis zur pharmakogenetischen Typisierung wurde nach dem Alter und dem Körpergewicht gestaffelt und betrug maximal 10 mg bei Patienten mit über 80 kg Körpergewicht. Somit erhielten 53 % des Kollektivs 5 mg, 43 % 7,5 mg und 4 % 10 mg der Testdosis. Berichte über Blutdrucksenkung bei solchen niedrigen Einzeldosen liegen nicht vor. Auch in dieser Untersuchung kam es bei keinem der 100 Patienten zur Hypotonie oder orthostatischer Dysregulation.

Die Urinsammelperiode wurde von mehreren Autoren (4, 7, 10, 30, 44, 53) zwischen 6 und 24 Stunden angegeben. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß nach Ablauf von 2 Stunden keine wesentliche Änderung des Metabolisierungsquotienten zu erwarten ist, deshalb war die hier gewählte 5stündige Sammelperiode für die praktische Durchführung von entscheidender Bedeutung.

Die im Ergebniskapitel dargestellten Schwankungen der prozentualen Wiederfindungswerte der Testsubstanz sind tendenziell mit den Ergebnissen anderer Autoren (10, 12, 30, 32, 34, 44) vergleichbar. Doch sind in der eigenen Untersuchung Gesamtwiederfindungswerte unterhalb von 2 % kritisch zu beurteilen. Derart niedrige Wiederfindungswerte könnten in diesem Kollektiv durch die der Erkrankung zugrundeliegenden Magenpassagestörungen erklärbar sein. Es wäre denkbar, daß die durch den Tumor hervorgerufene Verengung der Kardialia oder des Antrums des Magens zu einer verzögerten Resorption der Testsubstanz im Duodenum und Jejunum führt. Auch die Abhängigkeit von der

renalen Clearance bei diesem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 72 könnte eine Erklärungsmöglichkeit bieten. Allerdings war die deutlich eingeschränkte Nierenclearance ein Ausschlusskriterium. Nicht auszuschließen sind in Einzelfällen Sammelfehler des Patienten. Der Einfluß der genannten Störfaktoren und Fehler wird jedoch durch die Quotientenbildung (Debrisoquin: 4-OH-Debrisoquin) für die Bestimmung des Hydroxylierer-Phänotyps entscheidend verringert.

Das Bestimmungsverfahren erlaubte eine zweifelsfreie Zuordnung der Patienten zum schnellen bzw. langsamen Hydroxylierer-Phänotyp. Ein weiterer Vorteil des Debrisoquin-Tests ist die Abgrenzung eines Teils der Patienten mit heterozygoter Eigenschaft der Hydroxylierungsfähigkeit. Es ist nach Familienuntersuchungen anderer Autoren (53) anzunehmen, daß phänotypisch schnelle Hydroxylierer mit relativ hoher Metabolisierungsquote genotypisch Heterozygote sind. In dem untersuchten Kollektiv errechnet sich nach der Hardy-Weinberg-Regel der Populationsgenetik bei Kenntnis der homozygot langsamen Hydroxylierer von 5 % eine Heterozygoten-Genfrequenz von 34,7 % sowie für die homozygot schnellen Hydroxylierer eine Genfrequenz von 60,3 %. Um weitgehend sicher zu sein, nur heterozygote Patienten zu erfassen, wurde willkürlich eine Grenze bei dem relativ hohen MR-Wert von 2,5 gesetzt und alle Patienten mit $MR \geq 2,5$ bis $< 12,6$ als mutmaßlich Heterozygote separat ausgewertet.

4.2. Häufigkeit der histologischen Typen beim Magenkarzinom

In allen Ländern der Bundesrepublik Deutschlands ist ein deutlicher Rückgang der Magenkrebssterblichkeit zu beobachten. Bei den Frauen lagen die Sterberaten 1955 in der Altersgruppe zwischen 35 bis 64 Jahren und älter bei 40,4/100000 Einwohner. Schon 1975 waren es nur noch 19,5/100000 Einwohner. Ein ähnlicher Abwärtstrend wurde bei den Männern beobachtet, wo die Sterberaten für 1955 47,5/100000 Einwohner und für 1975 31,8/100000 Einwohner betrugen (15, 55).

Im Gegensatz zu den Inzidenzraten verschiedener Autoren (15, 28, 55) tritt das Magenkarzinom in dieser Studie bei Männern und Frauen nahezu gleichhäufig auf. Ebenso ist die Häufigkeit des diffusen und intestinalen Typs des Magenkarzinoms gleich groß. Der Hauptgrund ist in der Art der Patientenerfassung zu sehen, da durch die definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht alle Patienten in dem Untersuchungszeitraum in die Studie aufgenommen werden konnten. Wie eingangs erwähnt, tritt das Magenkarzinom vom intestinalen Typ häufiger bei älteren Patienten auf und ist weltweit an der Abnahme der Erkrankung überwiegend beteiligt. Über die Ursachen dieser Beobachtung gibt es keine Erklärung. Erwartungsgemäß müßte bei steigender Lebenserwartung die Inzidenz des intestinalen Typs zunehmen.

Haenszel et al. (1975) sehen als einen wichtigen umweltbedingten Risikofaktor die Aufnahme von Nitrat mit den Nahrungsmitteln und dem Trinkwasser an sowie dessen Aktivierung zu karzinogenen Nitrosaminverbindungen. Histomorphologisch beschreiben Heilmann et al. (1982) ein größeres Karzinomrisiko für den intestinalen Typ bei Personen mit chronisch-atrophischer Gastritis. Dieser Prozeß der Schädigung der Mukosa beginnt mit vorbestehenden entzündlichen Veränderungen und geht über die chronisch-atrophische Gastritis in die intestinale Metaplasie und Epithelatybie zur Karzinomentwicklung über. Häufig nimmt diese Umwandlung ihren Ausgang an der Antrum-Korpusgrenze und hat einen zeitlichen Verlauf von ca. 30 bis 50 Jahren (9, 24). Diese Beobachtung vereinbart sich auch mit der Anhäufung der Tumoren vom intestinalen Typ im Antrum bis mittleren Korpusbereich in der eigenen Untersuchung (Tabelle 7). Die höhere Inzidenz des intestinalen Typs bei älteren Patienten könnte somit erklärt werden, zeigt aber andererseits, daß dieser Prozeß bereits in früher Kindheit begonnen haben muß. Diese Hypothese unterstützt eine Studie von Cuello et al. (1976) aus Kolumbien, in der eine weiterhin hohe Karzinomfrequenz bei Auswanderern aus Gegenden mit hohem Risiko in Regionen mit niedrigem Risiko besteht.

Weisburger (9, 71, 80) hat schon 1976 darauf hingewiesen und dies ist in neueren Untersuchungen bestätigt worden (5, 48), daß die Aufnahme von Vitamin C und A die Bildung von Nitrosaminen entscheidend hemmt. So betrachtet könnte das Magenkarzinom vom intestinalen Typ als Folge einer Mangelernährung in Kindheit und Jugend verstanden werden. Unterstützt wird diese Theorie von einigen vergleichenden Studien über Ernährungsgewohnheiten von Magenkarzinom-Patienten gegenüber gesunden Probanden. Danach haben Erkrankte signifikant weniger vitaminreiches Obst, Gemüse und Milchprodukte verzehrt als die Vergleichskollektive (28, 68, 82, 89). Es sind in dieser Studie keine Daten über die Ernährungsgewohnheiten der Magenkarzinom-Kranken erhoben worden, doch wäre denkbar, daß die zeitgeschichtlichen Ereignisse des Ersten und Zweiten Weltkrieges einen Einfluß auf die Mangelernährung von Patienten in früher Kindheit genommen haben.

Betrachtet man in unserer Untersuchung das Geschlechtsverhältnis in den verschiedenen Altersstufen, so läßt sich die unter 1.1.2. beschriebene Konstanz nach histologischer Differenzierung nur für den intestinalen Typ zeigen. Der diffuse Typ tritt auch hier häufiger bei Frauen unter dem 50. bzw. zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Das Überwiegen des diffusen Typs bei den Männern im 7. Lebensjahrzehnt könnte im Zusammenhang mit dem häufig langjährigen Alkohol- und Tabakgenuß gesehen werden, da hoher Verbrauch dieser Genußmittel in unserer Untersuchung das Risiko, an einem Magenkarzinom vom diffusen Typ zu erkranken, für Männer deutlich erhöht ist. Insgesamt aber ist festzustellen und entspricht Ergebnissen anderer epidemiologischer Studien, daß allgemein Patienten mit diffusem Typ jünger sind als Patienten mit intestinalem Typ (8, 41).

4.3. Der Debrisoquin-Test als möglicher genetischer Marker zur Unterscheidung von Personen mit relativ hohem und niedrigem Risiko für Magenkarzinom

Die Inzidenz der homozygot langsamen Hydroxylierer von Debrisoquin betrug bei 100 Patienten mit Magenkarzinom nur 5 % (5 Patienten). Im Vergleich zu einem aus 126 Patienten bestehendem Kontrollkollektiv mit einer Häufigkeit des langsamen Hydroxylierer-Phänotyps von 11,9 % (15 Patienten) ist diese Gegenüberstellung ein auffälliges Ergebnis (Abb. 8). Der für die Fragestellung kleine Umfang der Stichprobe ließ wie Tabelle 15 zeigt die statistische Signifikanz knapp verfehlen. Doch die vorliegenden Untersuchungen deuten an, daß im Magenkarzinom-Kollektiv gehäuft phänotypisch schnelle Hydroxylierer vorkommen und die homozygot langsamen Hydroxylierer ($MR > 12,6$) unterrepräsentiert sind.

Um eine größere Zahl an Merkmalsträgern zu haben, wurden in einer separaten Auswertung auch solche phänotypisch schnellen Hydroxylierer einbezogen, die eine $MR \geq 2,5$ aufweisen. Bei diesen Patienten handelt es sich, wie bereits ausgeführt, sehr wahrscheinlich um heterozygote Personen. Tabelle 15 zeigt, daß nach Einschluß dieser ebenfalls relativ langsam hydroxylierenden Patienten sich ein signifikanter Unterschied zum Kontrollkollektiv ergibt. Langsam hydroxylierende Personen sind demnach unter Patienten mit Magenkrebs deutlich unterrepräsentiert.

Tabelle 15: Verteilung der Metabolisierungsquote (MR) von Debrisoquin bei 100 Magenkarzinom-Patienten.
Im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 126 Berliner hospitalisierten Patienten. Das Kontrollkollektiv ist im Altersaufbau und Geschlechtsverhältnis dem Magenkarzinom-Kollektiv ähnlich (zusammengestellt von B. Riediger, N. Trapp, C. Magiera, T. Janik, S. Schütze und I. Roots)

	MR < 12,6	MR > 12,6	
Kontrolle n = 126	111	15	
Magenkarzinom n = 100	95	5	$\chi^2 = 3,30$ p = 0,06
	MR < 2,5	MR $\geq$ 2,5	
Kontrolle n = 126	98	28	
Magenkarzinom n = 100	89	11	$\chi^2 = 4,92$ p = 0,02
Intestinaler Typ n = 45	42	3	
Diffuser Typ n = 47	40	7	$\chi^2 = 1,6$ n.s.
Für Kontrolle: intestinaler Typ			$\chi^2 = 5,4$ p = 0,02
Für Kontrolle: diffuser Typ			$\chi^2 = 1,1$ n.s.

Sollte sich durch eine Vergrößerung des Stichprobenumfangs dieser Trend manifestieren, hätte man auf biochemischer Basis mit Hilfe des Debrisoquin-Tests einen leicht zu untersuchenden Parameter zur Verfügung, der möglicherweise für einen kleineren Teil der Bevölkerung ein vermindertes Risiko, an Magenkrebs zu erkranken, anzeigt.

Der gegenwärtige Erkenntnisstand über die epidemiologische Eigenständigkeit des intestinalen und diffusen Typs des Magenkarzinoms sowie auch die vorliegende Studie, legen die Vermutung nahe, daß es sich um zwei verschiedene Erkrankungen handelt, die innerhalb genetischer Grenzen die Reaktionsweise der Magenstruktur auf unterschiedliche oder auch gleiche Stimuli darstellt. Vergleicht man die phänotypisch schnellen Hydroxylierer mit $MR < 2,5$ gegenüber den relativ langsamen Hydroxylierern ($MR > 12,6$) im Magenkarzinom-Kollektiv (Tabelle 15), zeigt sich eine signifikante Unterrepräsentation des intestinalen Typs bei den letzteren. Für den diffusen Typ findet sich ein solcher Unterschied gegenüber dem Kontrollkollektiv nicht. Es bliebe in künftigen Studien zu prüfen, ob die oben erwähnte Unterrepräsentation relativ langsamer hydroxylierender Patienten im Gesamtkollektiv nicht ausschließlich auf dem intestinalen Typ des Karzinoms beruht. Träfe dies zu, so wäre der Debrisoquin-Test als ein genetischer Marker speziell für das Magenkarzinom des intestinalen Typs zu sehen. Der in Tabelle 15 gezeigte 2,3fache Unterschied in der Häufigkeit der relativ langsamen hydroxylierenden Patienten mit $MR \geq 2,5$ bei diffusem bzw. intestinalem Typ, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Dies könnte auf der geringen Zahl der Patienten beruhen.

Auch für einige andere Krebsarten konnte eine Assoziation zwischen dem Hydroxylierer-Phänotyp und dem Auftreten von Krebs gefunden werden. Besonders eng erwies sich diese Assoziation beim Bronchialkarzinom (4), wobei interessanterweise nur die Plattenepithelkarzinome diese Unterrepräsentation aufweisen, nicht aber die Adenokarzinome. Solche epidemiologischen Untersuchungen, einschließlich der hier vorgelegten, sind rein deskriptiv und lassen die Kausalität offen. Eine

Erklärung für eine Verknüpfung der genetisch regulierten und durch Debrisoquin charakterisierten Isoenzymaktivität von Cytochrom-P-450 böte die chemische Karzinogenese. Jedoch konnte bisher für keines der für Bronchialkarzinom und Magenkarzinom relevanten Karzinogene eine Aktivierung zu ultimalen Karzinogenen über das Debrisoquin-hydroxylierende Isoenzym beschrieben werden. Auch für einen anderen Polymorphismus im Fremdstoff-Metabolismus, der langsamen bzw. schnellen Acetylierung, wurden Assoziationen mit dem Auftreten von bestimmten Karzinomen beschrieben (54). Als Ursache z.B. des in einer Großstadtpopulation offensichtlich höheren Risikos für sogenannte langsame Acetylierer, an Blasenkarzinom zu erkranken, wurde die verminderte Kapazität, Arylamine durch Acetylierung zu entgiften, gesehen.

Ob diese Hypothesen der chemischen Karzinogenese für die hier gezeigte Unterrepräsentierung langsamer Hydroxylierer, insbesondere bei Patienten mit intestinalem Typ des Magentumors, die Erklärung bieten, muß offen bleiben. Denkbar wären auch andersartige Mechanismen, etwa die gemeinsame Vererbung anderer für die Karzinomentstehung wichtiger Gene, u.a. auch der Onkogene. Des weiteren muß auch geprüft werden, ob nicht die Krankheit selbst in der Lage ist, den Ausfall der Testreaktion so zu verändern, daß eine falsche Zuordnung vorgenommen wird. Hierfür sind jedoch keine Anhaltspunkte bekannt; es müßte sich um eine Beschleunigung der 4-Hydroxylierung unmittelbar durch das Magenkarzinom handeln. Eher wäre aufgrund von vorhandenen Lebermetastasen eine langsamere Verstoffwechselung vorstellbar, wenngleich dagegen wieder das verminderte Auftreten von homozygoten Langsam-Metabolisierern (und auch von heterozygoten Patienten mit einer $MR > 2 < 12,6$) gerade bei primärem Leberzellkarzinom spricht (32). Auch Lanthier et al. (1984) konnten zeigen, daß bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose keine Änderung der Verteilung der Metabolisierungsquote von Debrisoquin gegenüber einem Kontrollkollektiv auftritt. Die Frage, ob die Krankheit Einfluß auf die MR-Werte nimmt, wäre durch eine Familienstudie zu klären: Bluts-

verwandte I. Grades müßten ebenfalls eine Unterrepräsentation langsamer Hydroxylierer aufweisen. Grundsätzlich wurden in dieser Studie die Patienten präoperativ untersucht, um den potentiellen Einfluß des Tumors konstant zu halten.

4.4. ABO-Blutgruppen und histologische Differenzierung

Über die Beziehungen zwischen den ABO-Blutgruppen und Krankheiten ist weltweit gearbeitet worden. Ein signifikantes Überwiegen der Blutgruppe A gegenüber O beim Magenkarzinom wurde von Aird et al. an einer großen Anzahl von Kranken schon 1953 festgestellt. Auch van Wayjen (1973) konnte zeigen, daß es sich dabei um eine von Umweltbedingungen unabhängige Beziehung handelt. Erst zu Beginn der 60iger Jahre wurde die histologische Differenzierung des Magenkarzinoms von Laurén (41) veröffentlicht und gewann erst Jahre später für die epidemiologische Forschung des Magenkarzinoms an Bedeutung. So konnten Correa et al. (1972) bei Untersuchungen in Japan, Hawaii und Kolumbien eine Zuordnung der Blutgruppe A nur für den diffusen Typ und das Antrumkarzinom bestätigen.

In unserer Untersuchung wurde ein signifikant häufigeres Auftreten der Blutgruppe A bei Patienten mit diffusem Typ sowie eine Anhäufung der Blutgruppe O bei Patienten mit Magenkarzinom vom intestinalen Typ beobachtet (Tab. 8). Somit ist in dieser Studie die Anhäufung der Blutgruppe A mit 56,5 % beim diffusen Typ und der Blutgruppe O beim intestinalen Typ mit 54,3% ein auffälliges Ergebnis, auch gegenüber der gesunden Bevölkerung, bei der beide Blutgruppen zu etwa 40 % vorkommen. Eine Verknüpfung der Blutgruppe O mit dem intestinalen Typ wurde bisher nicht beschrieben. Weitere Untersuchungen sollten diese Assoziation erhärten und auch klären, ob es sich um eine direkte Verknüpfung mit dem intestinalen Magenkarzinom handelt oder aber um mittelbare Verknüpfungen über bestimmte Risikoerkrankungen, wie chronisch-atrophische Gastritis, Ulcus ventriculi oder vorausgegangene Magenopera-

tionen, die eventuell mit der Blutgruppe O überdurchschnittlich häufig einhergehen könnten.

Der Vergleich der Metabolisierungsquotienten (MR) bei Magenkarzinom-Patienten mit der Blutgruppe A ($\bar{X}$ = 0,72) gegen Blutgruppe O ($\bar{X}$ = 0,55) hat bei einseitiger Fragestellung im Mann-Whitney-U-Test nur deskriptiv, jedoch nicht statistisch signifikant einen größeren MR-Wert für die Blutgruppe A ergeben (Tabelle 10). Dieser Trend entspricht der bereits diskutierten Unterrepräsentation phänotypisch langsamer Hydroxylierer bei intestinalem Typ des Tumors. Grundsätzlich wäre auch die Assoziation zwischen dem vererbten Genmodus der Metabolisierungsfähigkeit von bestimmten Substanzen über das Chytochrom-P-450-Enzymsystem und den Blutgruppeneigenschaften zu diskutieren, jedoch ist hierzu wenig bekannt. Demnach könnte es interessant sein, in folgenden Studien über den Hydroxylierer-Phänotyp von Debrisoquin die Blutgruppeneigenschaften der Patienten mit der MR zu vergleichen. Möglicherweise ist nicht nur eine genetische Komponente beim Magenkarzinom vom diffusen Typ vorhanden, sondern ebenso für den intestinalen Typ. Die Assoziation zwischen den ABO-Blutgruppen und dem dem Gastrointestinaltrakt eigenen Immunsystem über die vom Magen und Darm sezernierten Immunglobuline ist 1971 von Waissbluth et al. beschrieben worden. Demnach erfüllen die sezernierten Immunglobuline des Gastrointestinaltrakts eine protektive Aufgabe und haben höhere Konzentrationen bei Personen mit Blutgruppe A gegenüber O und den übrigen Blutgruppen (39). Für die Konzentration der Serumimmunglobuline konnte jedoch keine eindeutige Beziehung nachgewiesen werden. Inwieweit diese individuellen immunbiologischen Vorgänge eine Bedeutung bei der Magenkrebsentstehung haben, ist noch zu klären (11, 20, 42, 46, 52, 77, 79).

4.5. Einfluß von Alkohol- und Tabakkonsum auf die Verteilung der MR bei Patienten mit Magenkarzinom

Da Alkohol ebenso wie viele Prokarzinogene zu einem Teil auch über das mikrosomale Cytochrom-P-450-Monooxygenase-System metabolisiert wird, könnte eine Beeinflussung des Prokarzinogen-Metabolismus erfolgen. Lieber et al. konnten 1977 zeigen, daß chronische Alkoholgabe eine Proliferation am glatten endoplasmatischen Retikulum in der Leber, der Lunge und des Dünndarms hervorruft und somit eine Aktivitätssteigerung dieses Enzymsystems erfolgt. Aufgrund dieser Induktion könnten auch verschiedene Arzneimittel, Toxine und Prokarzinogene beschleunigt metabolisiert werden (6, 16). Eine Steigerung der Prokarzinogenaktivierung nach chronischer Alkoholgabe mag bezüglich des Synergismus von Alkohol und Rauchen auf die Karzinogenese im oberen Respirations- und Alimentärtrakt von Bedeutung sein.

Unsere Ergebnisse zeigen für Patienten mit hohem Alkohol- und Tabakkonsum eine deutliche Bevorzugung der Tumorlokalisation im Kardiabereich bis oberen Magenkorpus sowie ein höheres Risiko an einem Karzinom vom diffusen Typ zu erkranken. Diese Konstellation ist für die Prognose des Erkrankten ungünstiger als beispielsweise ein Tumor im distalen Magen vom intestinalen Typ (41, 69). Offensichtlich beeinflußt der chronische Alkoholverbrauch die Pathogenese des Magenkarzinoms, denn starke Raucher ohne hohen Alkoholgenuß erkranken eher an einem Karzinom vom intestinalen Typ (Tabelle 13). Es wäre denkbar, daß die Magenmukosa unterschiedliche Stimuli in Abhängigkeit der zahlreichen unbekannten individuellen Faktoren auch differenziert beantwortet. Inwieweit der Polymorphismus im Cytochrom-P-450-Enzymsystem darauf Einfluß nimmt, konnte in dieser Untersuchung nicht geklärt werden. Die MR von Personen mit hohem Alkohol- und Tabakverbrauch im Laufe ihres Lebens unterschied sich nicht signifikant von Patienten ohne Verbrauch der genannten Genußmittel.

4.6. Schlußbemerkung

Bisher sind nur wenige genetische Faktoren bekannt, die es erlauben, in der gesunden Bevölkerung Personen mit hohem oder niedrigem Risiko für bestimmte Krebserkrankungen zu unterscheiden. Dies gilt auch für das Magenkarzinom. Andererseits ist insbesondere für den diffusen Typ die Erbkomponente als ein wesentliches Charakteristikum beschrieben worden.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, einen neuen genetischen Faktor, nämlich eine Isoenzym-Defizienz im Cytochrom-P-450 System, in Beziehung zum Magenkarzinom zu bringen. Die gefundene signifikante Verknüpfung, insbesondere mit dem histologisch intestinalen Tumortyp, könnte durchaus zur Definition des Risikos eines Individuums beitragen, falls sich in größeren Studien die hier beschriebenen Befunde bestätigen. Es könnte sein, daß an Hand des Debrisoquin-Tests eine Gruppe von 10 % bis 20 % der Bevölkerung erkannt werden kann, die ein ca. 3 bis 4 mal geringeres Magenkarzinomrisiko bezüglich des intestinalen Typs aufweist als der Durchschnitt. Das Risiko an dem intestinalen Typ des Tumors zu erkranken, wird weiter verringert, falls das Individuum nicht die Blutgruppe O aufweist. Ein anderer pharmakogenetischer Faktor, der an dem vorgelegten Kollektiv untersucht wurde, aber separat dargestellt wird (N. Drakoulis, Dissertation in Vorbereitung), führt diese Risikoeinschätzung einen Schritt weiter: Patienten, die dem sogenannten schnellen Azetylierer-Phänotyp zuzurechnen sind, waren signifikant unterrepräsentiert.

Somit lassen sich - zunächst weitgehend hypothetisch - dem Individuum innewohnende Risikofaktoren akkumulieren ("host factors"), die nicht abänderbar sind. Eine konsequente Karzinomprophylaxe beträfe in erster Linie die Vermeidung exogener Risikofaktoren, wie z.B. Nitrosaminbelastung, Alkohol, Pflauchen und zahlreiche weitere auch unbekannte Faktoren, die dann bei dem entsprechend genetisch disponierten Individuum zum Krebsauslöser werden können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Reihe von Krebserkrankungen wird offensichtlich durch prokarzinogene Substanzen aus der Umwelt (Nitrosamine, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Aflatoxine) mitverursacht. Derartige Prokarzinogene werden erst im Körper von verschiedenartigen fremdstoffmetabolisierenden Enzymsystemen zum ultimalen Karzinogen aktiviert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Gruppe der Cytochrom-P-450-Isoenzyme. Es konnte gezeigt werden, daß auf erblicher Basis (autosomal rezessiv) ca. 10 % der Bevölkerung ein bestimmtes Isoenzym fehlt. Dies könnte dazu führen, daß die betreffenden defizienten Individuen (langsame Hydroxylierer) auch weniger Prokarzinogene zu aktivieren vermögen, wodurch sie gegenüber bestimmten Krebsarten geschützt sein könnten.

Diese Hypothese wurde an einem Kollektiv von 100 Patienten mit Magenkarzinom geprüft. Eingeschlossen waren 53 Frauen und 47 Männer im Alter von 30 bis 80 Jahren. Der Hydroxylierer-Typ wurde durch einmalige orale Gabe von 5 bis 10 mg des Teststoffes Debrisoquin ermittelt. Im 5-Stunden-Sammelurin wurde mittels Gaschromatographie die Menge an unverändertem Debrisoquin sowie an 4-Hydroxydebrisoquin bestimmt. Als Maßzahl für die Hydroxylierungskapazität wurde die Metabolisierungsquote (MR) aus Debrisoquin/4-Hydroxydebrisoquin gebildet. MR-Werte über 12,6 kennzeichnen den homozygoten langsamen Hydroxylierer. Die Untersuchung erfolgte präoperativ. Zusätzlich wurde berücksichtigt: Die histologische Differenzierung des Karzinoms nach Laurén in den intestinalen und diffusen Typ, die ABO-Blutgruppen sowie der Tabak- und Alkoholkonsum. Ferner wurden Leber- und Nierenfunktion laborchemisch erfaßt.

Unter den Patienten mit Magenkarzinom fanden sich mit nur 5 % deutlich weniger homozygote langsame Hydroxylierer als in einem zum Vergleich herangezogenen Kollektiv von Krankenhauspatienten (11,9 %). Das Signifikanzniveau von 0,05 wurde im χ^2 -Test knapp verfehlt. Schließt man einen Teil der he-

terozygot veranlagten Patienten, die besonders langsam hydroxylieren ($MR \geq 2,5$), mit in die statistische Auswertung ein, dann ergibt sich eine signifikante Unterrepräsentierung von genetisch langsamen Hydroxylierern beim Magenkarzinom. Eine Schichtung des Kollektivs nach histologischer Diagnose erbrachte eine solche Unterrepräsentierung nur beim intestinalen Typ des Tumors ($p = 0,02$), nicht beim diffusen Typ.

Die nosologische Unterteilung nach histologischen Gesichtspunkten erwies sich auch bei der Assoziation mit den Blutgruppen als wichtig: Nur der diffuse Typ zeigte die bekannte Assoziation mit Gruppe A, während beim intestinalen Typ Gruppe O dominierte ($p = 0,0028$). Der Tumor war beim diffusen Typ bevorzugt im Kardial- bis proximalen Korpusbereich lokalisiert, beim intestinalen Typ hingegen im distalen Korpus bis Antrum. Das vermehrte Vorkommen des diffusen Typs bei Männern mit sowohl hohem Alkohol- als auch Tabakkonsum gegenüber Männern mit lediglich langjährigem Tabakkonsum war statistisch signifikant.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind rein deskriptiv und lassen die Kausalitätsfrage offen. Sie sollten Anlaß zu weiteren Untersuchungen geben, ob nicht der Derisoquin-Test als genetischer Marker dienen könnte, um Personen mit relativ hohem oder niedrigem Risiko für Magenkarzinom (insbesondere des intestinalen Typs) zu differenzieren.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Zusammenstellung der Daten von 100 Patienten mit Magenkarzinom, deren Hydroxylierer-Phänotyp mit Debrisoquin (Declinax^R) bestimmt wurde.

Erläuterungen zur Tabelle:

A	=	Antrum
An	=	Anastomose
C	=	Corpus
D	=	Diffuser Typ
G	=	Gemischter Typ
I	=	Intestinaler Typ
K	=	Kardia
U	=	Ungeklärte histologische Differenzierung
Zig.PJ	=	Packungsjahre (Zigaretten)

Nr.	Alter	Histo- logie	Tumor- lok.	Blut- gr.	P J	Zig.	Alkohol g/Monat	Dosis Debr. (umol)	Urin- vol. (ml)	Wiederf. Debr. (%)	4-OHD (%)	Summe D+OHD (%)	Metabolic ratio
1 68	M	I	C	O+	50	20	43.05	290	1.33	8.48	9.80	0.157	
2 79	M	D	K/C	A+	32	1800	43.05	400	3.82	7.99	11.81	0.479	
3 75	M	I	C	O+	10	36	43.05	275	10.40	5.46	15.86	1.904	
4 74	M	I	C/A	O+	56	20	28.70	110	6.10	9.03	15.12	0.675	
5 64	M	D	K	A+	53	3900	43.05	260	13.33	0.59	13.92	22.807	
6 79	M	I	K	A+	39	36	28.70	95	3.41	2.86	6.26	1.192	
7 73	W	D	C	O+	0	0	28.70	580	19.36	14.67	34.03	1.319	
8 73	W	D	K	B+	0	40	28.70	254	13.59	7.14	20.73	1.904	
9 77	W	D	A	A+	0	16	28.70	320	1.31	5.99	7.30	0.219	
10 73	M	D	K	A+	43	36	28.70	310	1.57	8.26	9.82	0.189	
11 74	M	D	K	A-	0	1200	28.70	120	1.24	1.82	3.06	0.680	
12 72	W	I	K	A+	0	20	28.70	130	2.72	6.74	9.45	0.403	
13 55	W	D	K	B+	0	20	28.70	145	6.23	14.40	20.63	0.432	
14 61	M	I	A	A+	39	40	43.05	500	12.41	11.21	23.62	1.107	
15 67	W	D	C	A-	0	40	43.05	245	17.19	8.99	26.19	1.911	
16 68	M	D	An	A+	44	2400	43.05	195	5.48	9.39	14.87	0.584	
17 72	M	I	A	O+	0	20	43.05	75	4.99	0.34	5.32	14.790	
18 51	W	D	K	A-	0	20	43.05	160	5.40	8.03	13.43	0.670	
19 76	M	I	K	A+	0	20	43.05	750	3.91	5.20	9.11	0.752	
20 45	W	D	A	O+	0	40	57.41	590	6.69	21.16	27.85	0.316	
21 79	W	I	K	A+	0	20	28.70	200	8.55	7.04	15.59	1.215	
22 74	W	I	A	O+	0	0	28.70	100	4.01	13.57	17.58	0.295	
24 75	W	D	C/A	O+	0	28	28.70	145	5.67	10.03	15.70	0.566	
25 63	M	D	C/A	AB-	43	384	43.05	155	3.44	11.55	14.90	0.298	
26 67	W	U	K	B-	0	20	28.70	130	4.66	6.43	11.09	0.725	
27 79	M	I	C	B+	54	40	43.05	75	6.84	3.21	10.05	2.135	
28 39	W	D	C	O+	21	20	28.70	400	1.24	0.26	1.50	4.840	
29 52	M	I	A	B+	62	237	57.41	375	7.63	13.99	21.62	0.550	
30 66	M	D	K/C	A+	0	320	43.05	260	4.04	11.94	15.98	0.337	

Nr.	Alter	Histo- logie	Tumor- lok.	Blut- gr.	Zig.	P	J	Alkohol	Dosis	Urin- vol.	Wiederf. Debr.	4-OHD (%)	Wiederf. Debr.	Summe D+OHD (%)	Metabolic ratio
								g/Monat	(umol)	(ml)	(%)	(%)	(%)	(%)	
31	65	M	C/A	0+	28	320	43.05	235	1.18	0.98	2.16	1.200		1.200	
32	78	M	C/An	0+	48	1680	28.70	155	3.11	8.05	11.16	0.387		0.387	
33	69	W	C/A	A+	0	16	28.70	145	5.10	8.82	13.92	0.578		0.578	
34	77	M	A	B+	29	16	28.70	220	3.73	1.55	5.27	2.410		2.410	
35	51	W	C	B+	0	20	43.05	235	2.88	10.58	13.46	0.272		0.272	
36	50	M	C/A	A-	22	320	43.05	200	18.34	0.15	18.49	122.300		122.300	
37	48	W	D K/C	A+	0	160	43.05	250	1.58	5.01	6.59	0.315		0.315	
38	42	W	I A	A+	0	0	43.05	225	10.96	8.96	19.92	1.223		1.223	
39	74	W	I A	0+	0	320	28.70	905	2.34	12.76	15.10	0.184		0.184	
40	76	W	I K/C	AB-	0	13	28.70	40	1.63	1.47	3.10	1.107		1.107	
41	76	W	I An/C	0+	25	40	28.70	195	2.75	3.57	6.33	0.770		0.770	
42	73	W	I A	0+	0	0	43.05	540	1.21	4.85	6.06	0.249		0.249	
43	76	M	I C	0+	40	40	28.70	235	.85	11.75	12.60	0.072		0.072	
44	73	W	C/A	0+	0	40	43.05	152	2.80	0.23	3.03	13.060		13.060	
45	79	W	I A	0+	0	60	28.70	490	1.67	9.52	11.19	0.175		0.175	
46	57	W	I K/C	0-	0	1200	43.05	510	3.28	7.24	10.52	0.453		0.453	
47	79	M	I A	0+	78	288	43.05	220	.36	1.36	1.72	0.268		0.268	
48	75	M	I An/C	0+	25	160	28.70	130	1.08	7.67	8.75	0.140		0.140	
49	61	W	D C	0+	0	0	28.70	375	5.90	9.91	15.81	0.595		0.595	
50	76	W	G C	0+	0	20	28.70	150	4.47	9.58	14.05	0.466		0.466	
51	76	M	D K/C	A+	10	20	43.05	180	13.51	.47	13.98	28.690		28.690	
52	73	M	I K	0+	42	840	43.05	340	3.54	10.04	13.58	0.352		0.352	
53	33	M	I K	0+	0	10	43.05	135	6.76	8.88	15.64	0.761		0.761	
54	72	W	D C/A	A+	0	30	28.70	165	4.74	14.62	19.35	0.324		0.324	
55	75	M	I A	A-	26	1080	43.05	170	2.12	4.37	6.49	0.485		0.485	
56	44	M	D K	0-	62	3690	57.41	595	16.14	7.38	23.52	2.187		2.187	
57	70	M	D A	0+	50	876	28.70	150	3.65	6.35	10	0.574		0.574	
58	75	W	D C	A+	0	20	43.05	152	1.77	4.37	6.14	0.405		0.405	
59	71	W	D C	A+	0	10	28.70	155	29.95	6.24	36.19	4.796		4.796	
60	57	W	C/A	A+	40	10	28.40	168	5.74	8.18	13.92	0.701		0.701	

Nr.	Alter	Histo-	Tumor-	Blut-	Zig.	Alkohol	Dosis	Urin-	Wiederf.	Wiederf.	Summe	Metabolic
Geschl.		logie	lok.	gr.	P	J	g/Monat	Debr.	vol.	Debr.	4-OHD	ratio
							(µmol)	(ml)	(%)	(%)	(%)	
61	60	W	D	A	U	0	20	28.70	315	1.74	4.77	0.364
62	65	W	I	K/C	A+	40	160	43.05	235	21.94	41.48	0.530
63	53	W	D	C	B+	39	20	28.70	80	4.08	16.53	0.247
64	79	M	D	K	AB+	32	600	28.70	360	1.98	5.25	0.380
65	75	W	I	A+	A+	0	20	28.70	65	2.63	3.13	0.838
66	73	M	D	An/C	B+	20	2400	43.05	270	5.07	6.05	0.838
67	64	M	G	K	B+	32	1188	43.05	80	5.83	9.42	0.619
68	58	M	D	C	A+	60	2400	43.05	80	4.11	2.37	1.739
69	72	W	G	C/A	O+	0	53	28.70	590	1.02	5.72	0.180
70	51	M	I	K	A-	29	4200	43.05	160	5.94	11.98	0.496
71	44	W	D	C	O+	0	20	28.70	750	20.62	3.22	6.406
72	75	W	D	C	A+	60	636	28.70	300	3.02	3.86	0.781
73	63	W	I	C/A	O+	0	20	28.70	360	15.93	4.89	3.256
74	78	W	I	C	O+	0	8	28.70	250	1.34	5.37	0.250
75	73	M	I	C	O+	53	0	28.70	150	1.81	15.13	0.119
76	67	M	I	K	O+	18	900	28.70	720	2.11	30.73	0.070
77	51	W	D	An/C	O-	0	13	43.05	410	2.20	5.87	0.375
78	79	M	I	C/A	O+	63	28	28.70	255	9.06	7.30	1.242
79	72	M	U	C/A	U	20	36	43.05	100	9.66	10.73	0.899
80	76	W	D	C/A	A-	0	0	28.70	125	9.98	5.72	1.743
81	79	W	I	A	B+	0	20	28.70	850	4.84	5.78	0.838
82	50	W	D	K	A+	0	13	43.05	190	3.31	4.53	0.731
83	73	M	D	A	A+	32	426	43.05	200	0.98	2.39	0.413
84	30	M	I	K	O+	24	10	48.70	1200	4.83	6.01	0.804
85	58	M	I	C	A+	0	169	57.41	230	1.16	3.70	0.313
86	77	M	D	A	A+	7	21	28.70	250	2.52	5.01	0.502
87	44	W	D	C	B+	0	13	43.05	500	10.51	14.31	0.734
88	61	M	D	K/C	O+	31	792	43.05	155	7.46	13.59	0.550
89	78	W	I	C/A	O+	0	106	43.05	100	5.01	2.34	2.143
90	52	W	D	C	AB+	0	16	43.05	200	4.92	30.33	0.162

Nr.	Alter	Histo- Geschl.	Tumor- logie	Blut- gr.	Zig. P J	Alkohol g/Monat	Dosis Debr.	Urin- vol.	Wiederf. Debr.	Wiederf. 4-OHD	Summe D-OHD	Metabolic ratio
			lok.				(μ mol)	(ml)	(%)	(%)	(%)	
91 78	W	I	C/A	A+	0	13	28.70	50	5.40	13.77	19.17	0.392
92 61	M	I	K	B+	76	1032	43.05	210	3.47	9.51	12.99	0.365
93 72	W	D	C	B+	0	16	28.70	130	5.14	6.79	11.93	0.758
94 73	W	I	A	0+	0	20	28.70	200	4.83	5.44	10.27	0.888
95 78	M	I	A	A+	10	1032	43.05	200	5.37	1.15	6.51	4.687
96 68	W	D	K/C	A+	55	224	43.05	60	0.39	0.07	0.46	5.960
97 66	W	D	K	A+	0	128	28.70	380	1.54	1.15	2.69	1.344
98 62	W	D	K/C	A+	0	0	28.70	165	11.19	4.76	15.95	2.350
99 66	M	D	K/C	A+	15	396	28.70	150	2.69	2.29	4.98	1.170
100 70	M	D	K	0+	0	13	28.70	275	8.35	3.97	12.32	2.110

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AIRD, J., BENTALL, H.H., ROBERTS, J.A.F. (1953):
Gastric cancer and ABO-blood groups.
Brit. Med. J. 1: 799
- 2) ALVAN, G. (1982):
High plasma concentration of β -receptor blocking drugs
and deficient debrisoquine hydroxylation.
Lancet 1: 333
- 3) AMES, R.G. (1983):
Gastric cancer and coal mine dust exposure.
Cancer 52: 1343
- 4) AYESH, R., IDLE, J.R., RITCHIE, J.C., CROTHERS, M.J.,
HETZEL, M.R. (1984):
Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibi-
lity to lung cancer.
Nature 312: 169
- 5) BARTSCH, H., CRESPI, M., LU, S.H. (1983):
Measurement of endogenous nitrosation in humans: poten-
tial applications of a new method and initial results.
aus: Human Carcinogenesis, ed: C.C. HARRIS, H.N. AUTRUP.
Academic Press, New York, 833
- 6) CAPEL, J.D., JENNER, M., PINNOCK, M.H., WILLIAMS, D.C.
(1978):
The effect of chronic alcohol intake upon the hepatic
microsomal carcinogen-activation system.
Oncology 35: 168
- 7) CARTWRIGHT, P.A., PHILIPP, P.A., ROGES, A.J., GLASHAN,
R.W. (1984):
Genetically determined debrisoquine oxidation capacity
in bladder cancer.
Carcinogenesis 5: 1191
- 8) CORREA, P., SASANO, N., STEMMERMANN, G.N., HAENSZEL, W.
(1973):
Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations:
comparisons between Miyagi prefecture, Japan and
Hawaii.
J. Nat. Cancer Inst. 51: 1449
- 9) CORREA, P., CUELLO, C., HAENSZEL, W. (1976):
Pathogenese des Magenkarzinoms - Epidemiologische Patho-
logie vorangehender Läsionen.
Leber, Magen, Darm 6: 72

- 10) DICK, B., KUPFER, A., MOLNAR, J., BRAUNSCHWEIG, S.,
PREISIG, R. (1982):
Hydroxylierungsdefekt für Medikamente (Typ Debrisoquin)
in einer Stichprobe der Schweizer Bevölkerung.
Schw. med. Wschr. 112: 1061
- 11) DOE, W.F. (1972):
The secretory immune system of the intestine.
GUT 13: 572
- 12) EICHELBAUM, M. (1979):
Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect.
Eur. J. of Clinical Pharmacology 16: 183
- 13) EICHELBAUM, M. (1982):
Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine: Related pharmacogenetic entities.
Cl. Pharmacol. Ther. 31: 184
- 14) EICHELBAUM, M. (1983):
Genetische Polymorphismen des oxidativen Arzneimittelstoffwechsels.
Internist 24: 117
- 15) FRENTZEL-BEYME, R., LINTNER, R., WAGNER, R. (1979):
Magenkrebs, Krebsatlas der BRD.
Springer Verlag Berlin, 87
- 16) GARRO, A.J., SEITZ, H.K., LIEBER, Ch.S. (1981):
Enhancement of dimethylnitrosamine metabolism and activation to a mutagen following chronic ethanol consumption.
Cancer Research 41: 120
- 17) GLOBER, G., PÉNA, A.S., WHITEHEAD, R., GEAR, M.W.L., ROCA, M. KERRIGAN, G., TRUELOVE, S.C. (1972):
ABO blood groups, rhesus factor and intestinal metaplasia of the stomach.
Br. J. Cancer 26: 420
- 18) GRAHAM, S., LILIENFELD, M. (1958):
Genetic studies of gastric cancer in humans: an appraisal.
Cancer 11: 945
- 19) GRAHAM, S. (1975):
Future inquiries into the epidemiology of gastric cancer.
Cancer Res. 35: 3464
- 20) GRIFFITH, G.W. (1968):
The sex ratio in gastric cancer and hypothetical considerations relative to aetiology.
Br.J. Cancer 22: 163
- 21) GRUNDMANN, E. (ed.), CLEMMENSEN, J., MUIR, C.S. (1982):
Geographical pathology in cancer epidemiology, Cancer Cam-

- paign, Vol. 6: 153
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- 22) HAENSZEL, W., KURIHARA, M. (1968):
Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer
and other diseases among Japanese in the United States.
J.N.C. Instit. 40: 43
 - 23) HAENSZEL, W., KURIHARA, M., SEGI, M., LEE, R.K.C. (1972):
Stomach cancer among Japanese in Hawaii.
J.N.C. Instit. 49: 969
 - 24) HAENSZEL, W., CORREA, P., CUELLO, C. (1975):
A model of gastric cancer epidemiology.
Lancet 2: 58
 - 25) HEILMANN, K.L., CUELLO, C., HOEPKER, W.W. (1982):
Die Gastritis als Krebsrisikoerkrankung - epidemiolo-
gisch-morphologische Untersuchung.
Leber, Magen, Darm 12: 115
 - 26) HERMANEK, P. (1982):
Chirurgische Pathologie - TNM-System.
Langenbecks Arch. Chir. 358: 57
 - 27) HETZEL, M.R., IDLE, J.R. (1980):
Is there a genetic component in bronchial carcinoma in
smokers?
Thorax 35: 709
 - 28) HIRAYAMA, T. (1980):
Epidemiologie des Magenkarzinoms in Japan aus: BERGER,
H.G., BERGEMANN, W., OSHIMA, H. (Hrsg.). Das Magenkarzi-
nom. Thieme Verlag, Stuttgart, 43
 - 29) HOEY, J., MONTVERNAY, C., LAMBERT, R. (1981):
Wine and tobacco: risk factors for gastric cancer in
France.
Am. J. Epidemiol. 113: 668
 - 30) IDLE, J.R., MAHGOUB, A., ANGELO, M.M., DRING, L.G.,
LANCASTER, R., SMITH, R.L. (1979):
The metabolism of ^{14}C - debrisoquine in man.
Br. J. clin. Pharmac. 7: 257
 - 31) IDLE, J.R., OATES, N.S., SHAH, R.R., SMITH, R.L. (1980):
Is there a genetic predisposition to phenformin-induced
lactat acidosis?
Proceedings of the B.P.S., December: 418 P
 - 32) IDLE, J.R., MAHGOUB, M., SLOAN, T.P., SMITH, R.L.,
MBANEFO, C.O., BABABUNMI, E.A. (1981):
Some observations on the oxidation phenotype status of
Nigarian patients presenting with cancer.
Cancer Letters 11: 331

- 33) IDLE, J.R., RITCHIE, J.C. (1983):
Probing genetically variable carcinogen metabolism using drugs.
in: Human Carcinogenesis
edt.: C.C. HARRIS, H.N. AUTRUP.
Academic Press, New York, 858
- 34) INABA, T., OTTON, S.V., KALOW, W. (1981):
Debrisoquine hydroxylation capacity: Problems of assessment in two populations.
Clin. Pharmacol. Ther. 29: 218
- 35) JACKSON, C.E., BROWNLIE, R.W., SCHUMAN, B.M. et al. (1980):
Observations on gastric cancer in San Marino.
I. Familial factors.
Cancer (Philadelphia) 45: 599
- 36) KALOW, W. (1982):
Ethnic differences in drug metabolism.
Clinical Pharmacokinetics 7: 373
- 37) KARATSUNE, M.S., KOHCHI, S., HORIE, A. (1965):
Carcinogenesis in the oesophagus: penetration of benzo-(a)-pyrene and other hydrocarbons into the oesophageal mucosa.
Gann 56: 177
- 38) KÜPFER, A., PREISIG, R. (1983):
Inherited defects of drug metabolism.
Seminars in liver disease 3: 341
- 39) LANGMANN, M.S. (1968):
ABO blood groups secretor status and intestinal mucosa concentrations of alkaline phosphatase.
Nature 217: 863
- 40) LANTHIER, P.L., RESHET, R., SHAH, R.R., OATES, N.S., SMITH, R.L., MORGAN, M.Y. (1984):
Oxidation phenotyping in alcoholics with liver disease of varying severity.
Alcoholism: Clinical and Experimental Research 8: 435
No. 5: 435
- 41) LAUREN, P. (1965):
The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so called intestinal type carcinoma.
Acta Path. et Microbiol. Scand. 64: 31
- 42) LIEBER, Ch.S., SEITZ, H.K., GARRO, A.J., WORNER, T.M. (1979):
Alcohol-related diseases and carcinogenesis.
Cancer Research 39: 2863

- 43) LENNARD, M.S., SILAS, J.H., FREESTONE, S., TREVETHICK, J. (1982):
Defective metabolism of metoprolol in poor hydroxylators of debrisoquine.
Br.J. clin. Pharmac. 14: 301
- 44) MAHGOUB, A., DRING, L.G., IDLE, J.R., LANCASTER, R., SMITH, R.L. (1977):
Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man.
Lancet 1: 584
- 45) MAHGOUB, A., IDLE, J.R., SMITH, R.L. (1979):
A population and familial study of the defective hydroxylation of debrisoquine among Egyptians.
Xenobiotica 9: 51
- 46) Mc. CONNELL, R.B. (1976):
Genetic aspects of gastrointestinal cancer. Clinics in Gastroenterology 5: 483
- 47) MELLSTRÖM, B., BERTILSSON, L., SÄWE, J., SCHULZ, H.-U., SJÖQVIST, F. (1981):
E- and Z-10-hydroxylation of nortriptyline: Relationship to polymorphic debrisoquine hydroxylation.
Clin. Pharmacol. Ther. 30: 190
- 48) METTLIN, C. (1983):
The development of research on the epidemiology of vitamin A and cancer.
in: K.N. PRASAD (Hrsg.), Vitamins, nutrition and cancer. (International Symposium Denver 1983)
Karger 1984 München, Basel, 125
- 49) MEYER, U.A., MEIER, P.J. (1982):
Klinisch bedeutsame vererbte Unterschiede in der Arzneimittelwirkung.
Schweiz. med. Wschr. 112: 666
- 50) OATES, N.S., SHAH, R.R., IDLE, J.R., SMITH, R.L. (1982):
Genetic polymorphism of phenformin 4-hydroxylation.
Clin. Pharmacol. Ther. 32: 81
- 51) OBE, G., PÖCHE, H. (1983):
Risikofaktoren und Genetik.
Öff. Gesundh.-Wes. 45: 21
- 52) PFEIFFER, C.J. (1977):
Epidemiologie des Magenkarzinoms.
Leber, Magen, Darm 6: 59

- 53) PRICE EVANS, D.A., MAHGOUB, A., SLOAN, T.P., IDLE, J.R., SMITH, R.L. (1980):
A family and population study of a genetic polymorphism of debrisoquine in a white British population.
Journal of medical Genetics 17: 102
- 54) ROOTS, I. (1982):
Genetische Ursachen für die Variabilität der Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln.
Der Internist 23: 601
- 55) ROTHMANN, K.J., KELLER, A. (1972):
The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and the pharynx.
J. chron. Dis. 25: 711
- 56) SACHS, L. (1978):
Angewandte Statistik.
Springer Verlag Berlin
- 57) SANDER, S. (1971):
Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen.
Arzneim.-Forschung 21: 1572
- 58) SCHAEFFER, P.K., HOEFFGEN, K.U. (1975):
Geographische Unterschiede der Magenkarzinomhäufigkeit in Europa.
Aktuel. Gastrol. 4: 55
- 59) SCHLAG, P., BOECKLER, R., PETER, M. (1982):
Nitrite and nitrosamines in gastric juice: Risk factors for gastric ulcer?
Scand. J. Gastroenterol. 17: 145
- 60) SCHMÄHL, D. (1979):
Carcinogenic substances and carcinogenesis - their clinical significance.
in: Ch. HERFARTH and P. SCHLAG (Hrsg.) Gastric Cancer, Springer Verlag, Berlin, 15
- 61) SCHWARTZ, M.K. (1975):
Role of trace elements in cancer.
Cancer Research 35: 3481
- 62) SCHWEINSBERG, F., SANDER, J., SCHWEINSBERG, E., KOLLAT, E. (1975):
Untersuchungen über die Nitrosierbarkeit von Nicotin und Nornicotin und über die Frage der Bildung von N-Nitrosornicotin im Magen von Spague-Dawley Ratten
Z. Krebsforschung 84: 81

- 63) SEITZ, H.K., CZYGAN, P., KOMMERELL, B. (1982):
Alkohol und Karzinogenese.
Leber, Magen, Darm 12: 95
- 64) SHAH, R.R., OATES, N.S., IDLE, J.R., SMITH, R.L., LOCK-
HARDT, I.D.F. (1982):
Impaired oxidation of debrisoquine in patients with per-
hexiline neuropathy.
British Medical Journal 284: 295
- 65) SINGER, G.M., TAYLOR, H.W. (1976):
Carcinogenicity of N'-nitrosomornicotine in Sprague Dawley
rats.
J. Nat. Cancer Inst. 57: 1275
- 66) SKORYNA, S.C. (1976):
Klinisch-experimentelle Korrelation beim Magenkarzinom.
Leber, Magen, Darm 6: 92
- 67) SOKOLOFF, B. (1939):
Predisposition to cancer in the Bonaparte family.
Amer. J. Surg. 40: 673
- 68) SPICHTIN, H.P. (1981):
Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Statistik des
Magenkarzinoms.
Therapiewoche 31: 3465
- 69) STEMMERMANN, G.N., BROWN, C. (1974):
A survival study of intestinal and diffuse type of
gastric carcinoma.
Cancer 33: 1190
- 70) STOLTE, M. (1984):
Krebsrisikoerkrankungen des Magens aus pathologisch-ana-
tomischer Sicht.
in: R. HÄRING (Hrsg.) Therapie des Magenkarzinoms.
Edition Medizin, Weinheim, 13
- 71) SUGIMURA, T., KAWACHI, T. (1976):
Das experimentelle Magenkarzinom (Verabreichung von N-Me-
thyl- oder N-Äthyl-N-Nitro-Nitrosoguanidin).
Leber, Magen, Darm 6: 80
- 72) TAYLER, R., PIPER, D.W. (1977):
The carcinogenic effect of cigarette smoke. The effect
of cigarette smoke on human gastric mucosal cells in or-
gan culture.
Cancer (Philadelphia) 39: 2520
- 73) VESELL, E.S. (1984):
Pharmacogenetic perspectives: Genes, drugs, and disease.
Hepatology 4: 5959

- 74) VIDEBAEK, A., MOSBECH, J. (1954):
Etiology of gastric carcinoma elucidated by study of 302
pedigrees.
Acta med. Scand. 149: 137
- 75) VOGEL, F., KRÜGER, J. (1968):
Statistische Beziehungen zwischen den ABO-Blutgruppen und
Krankheiten mit Ausnahme der Infektionskrankheiten.
Blut, Bd. XVI: 351
- 76) VOGEL, F., MOTULSKY, A.G. (1979):
Human genetics, problems and approaches.
Springer Verlag, New York : 164
- 77) WAISSBLUTH, J.G., LANGMAN, M.J.S. (1971):
ABO-blood groups, secretor status, protein, and serum and
salivary IgG-concentration.
GUT 12: 646
- 78) WARING, R.H., MITCHEL, S.C., SHAH, R.R., IDLE, J.R.,
SMITH, R.L. (1982):
Polymorphic sulphoxidation of S-carboxymethyl-L-cysteine
in man.
Biochemical Pharmacology 31: 3151
- 79) WAYJEN, VAN, R.G.A., LINSCHOTEN, H. (1973):
Distribution of ABO and rhesus blood groups in patients
with gastric carcinoma, with reference to its site of
origin.
Gastroenterology 65: 877
- 80) WEISBURGER, J.H., WYNDER, E.L. (1984):
The role of genotoxic carcinogens and of promoters in
carcinogenesis and in human cancer causation.
Acta Pharmacologica et Toxicologica 55: 54
Suppl. II: 54
- 81) WEISBURGER, J.H., MARQUARD, H., HIROTA, N., MORI, H.,
WILLIAMS, G.M. (1980):
Introduction of cancer of the glandular stomach in rats
by an extract of nitrite-treated fish.
J. Nat. Cancer Inst. 64: 163
- 82) WEISBURGER, J.H., RAINERI, R. (1975):
Dietary factors and the etiology of gastric cancer.
Cancer Research 35: 3469
- 83) WIHOLM, B. (1981):
Hydroxylation of debrisoquine in patients with lactataci-
dosis after phenformin.
Lancet 1: 1098

- 84) WINKELSTEIN, W., KANTOR, S., BUFFALO, M.S. (1969):
Stomach cancer: Positive association with suspended particulate air pollution.
Ach. Environ. Health 18: 544
- 85) WOOLHOUSE, N., ANDOH, B., MAHGOUB, A., SLOAN, T., IDLE, J.R., SMITH, R.L. (1979):
Debrisoquine hydroxylation polymorphism among Ghanians and Caucasians.
Clin. Pharmacol. Ther. 26: 584
- 86) WOLFF, G., LAEUTER, J. (1976):
Zur Epidemiologie des Magenkrebses.
Arch. Geschwulstforschung 46: 1
- 87) WRONKOWSKI, L., STEMMERMANN, G., RELAHAN, W. (1977):
Stomach carcinoma among Hawaiians and Caucasians in Hawaii.
Cancer (Philadelphia) 39: 2310
- 88) WYNDER, E.L., HOFFMANN, D. (1964):
Experimental tobacco carcinogenesis.
Advances in Cancer Research 8: 5249
- 89) WYNDER, E.L., REDDY, B.S., Mc COY, G.D., WEISBURGER, J.H., WILLIAMS, G.M. (1977):
Diet and gastrointestinal cancer.
Clin. Gastroenterol 5: 463
- 90) YAMAGATA, S., HISAMICHI, S. (1979):
Epidemiology of cancer of the stomach.
World J. Surg. 3: 663
- 91) ZACHO, A., NIELSEN, J., CEDERQVIST, C. (1975):
Relationship between type of tobacco used and localization of tumor in patients with gastric cancer.
Acta chir. Scand. 141: 676
- 92) ZACHO, A., CEDERQVIST, Ch., NIELSEN, J., LARSEN, V. (1973):
Duration of smoking and quantity of tobacco used by patients with gastric cancer.
Acta med. Scand. 193: 45
- 93) ZACHO, A., NIELSEN, J. (1968):
On the consumption of unburned tobacco in patients with cancer of the stomach.
Acta chir. Scand. 134: 272

Herrn Priv.-Doz. Dr. I. Roots danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und die hilfreichen Anregungen bei der Abhandlung dieser Untersuchung.

Dank schulde ich auch Herrn Prof. Dr. H. Kewitz, Leiter des Instituts für Klinische Pharmakologie im Klinikum Steglitz. Vor allem danke ich sehr den Mitarbeitern des pharmakologischen Laboratoriums und insbesondere Frau Berg für die große Hilfe bei der Durchführung der chemischen Bestimmungen.

Für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Krankenuntersuchung bedanke ich mich bei den Herren Direktoren und Chefärzten der beteiligten Kliniken und Krankenhäusern vor allem deren Assistenten und dem Pflegepersonal.

Schließlich danke ich den Mitarbeitern der Zentralen Foto- und Grafikabteilung des Klinikum Steglitz für deren Beitrag bei der formalen Gestaltung dieser Promotionsschrift.

Meinem Freund Th. Karavias möchte ich für seine wertvollen Ratschläge danken.

Lebenslauf

Am 23. März 1954 bin ich als erstes Kind meiner Mutter Rita Korge, geb. Böttcher und meines Vaters Horst Korge in Berlin-Karlshorst geboren. Nach dem tödlichen Unfall meines Vaters verließen wir 1961 die DDR und leben seitdem in Berlin, wo ich die Grundschule besuchte.

Von 1967-70 besuchte ich die Carl-Zeiss-Realschule und von 1970-73 das Ullrich-von-Hutten-Gymnasium in Berlin-Lichtenrade. Im Frühjahr 1973 legte ich die Reifeprüfung ab und studierte vom Wintersemester 1973/74 bis zum Sommersemester 1977 an der Pädagogischen Hochschule Berlin die Unterrichtsfächer Sport und Biologie.

Nach Erhalt des Studienplatzes in Humanmedizin im Wintersemester 1977/78 an der Freien Universität Berlin, legte ich im Oktober 1983 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im November 1983. Seit dem 1. Juli 1984 bin ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Chirurgischen Klinik im Klinikum Steglitz, Direktor Prof. Dr. R. Häring, tätig.

